



ISSN: 2686-9039 Online

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

**South Russian
Journal of Cancer**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

ТОМ
vol. **4** № **1/2023**

www.cancersp.com

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

South Russian Journal of Cancer

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 publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences.

South Russian Journal of Cancer: professional medical publication. It publishes news from the medical and pharmaceutical communities, scientific and practical articles for the target audience-oncologists. The editorial board of the journal aims to popularize the research works and achievements of oncologists of the Southern Federal District, to analyze the process of deep reorganization of healthcare in Russia. The editorial board invites as authors all those who are looking for and find interesting solutions to the multifaceted problems facing modern medicine and want to share their thoughts and observations with colleagues.

Purpose: to promote the development of cancer medicine in the South of Russia and the introduction of its achievements into practice.

Tasks: to highlight the current achievements of the oncology service in the South of Russia; to promote the exchange of experience and advanced knowledge between specialists; to inform readers about the results of major medical forums.

The journal contains publications of various categories: literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication: original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,
Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenskova,
Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology" (ANO "Perspectives of Oncology")

Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia
E-mail: edition@cancersp.com, info@cancersp.com
Phone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
www.cancersp.com
For correspondence: 111555, Moscow, PO box 3

EDITORIAL BOARD

Irina A. Baldueva,
Dr. Sci. (Med.), N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Marina A. Engibaryan,
Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Elena Yu. Zlatnik,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Tatyana Yu. Semiglazova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr V. Snezhko,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Natalya V. Soldatkina,
Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Soldatov,
Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr G. Khitryan,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Tatyana P. Shkurat,
Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

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.

The journal is registered at the Roskomnadzor on 28.10.2019, EL No. FS 77-80665 – online.
Frequency: 4 issues per year.

Published 06.03.2023.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

Южно-Российский онкологический журнал

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.

«Южно-Российский онкологический журнал»: профессиональное медицинское издание. В нем публикуются новости медицинского и фармацевтического сообществ, научно-практические статьи для целевой аудитории – врачей-онкологов. Редакция журнала ставит своей задачей популяризацию научно-исследовательских работ и достижений онкологов Южного федерального округа, анализ процесса глубокой реорганизации здравоохранения в России. Редакция приглашает в качестве авторов всех, кто ищет и находит интересные решения многогранных задач, стоящих перед современной медициной, и хочет поделиться своими мыслями и наблюдениями с коллегами.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кит Олег Иванович,
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Максимов Алексей Юрьевич,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Дженкова Елена Алексеевна,
д.б.н., доцент, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

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

Издатель и учредитель:

Автономная некоммерческая организация
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

Адрес редакции и издателя:

344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63,
литер Г, комната 1
E-mail: edition@cancersp.com, info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: www.cancersp.com
Для корреспонденции: 111555, Москва, а/я 3

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 28.10.2019 г.,
ЭЛ № ФС 77-80665 – сетевое издание.
Периодичность: 4 раза в год.

Опубликовано 06.03.2023.

Цель: способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.

Задачи: освещать современные достижения онкологической службы Юга России; содействовать обмену опытом и передовыми знаниями между специалистами; информировать читателей об итогах крупных медицинских форумов.

В журнале размещаются публикации различных рубрик: обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Балдуева Ирина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Владимирова Любовь Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Енгибарян Марина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Златник Елена Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Снежко Александр Владимирович,
д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдаткина Наталья Васильевна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдатов Александр Владимирович,
д.ф.м.н., проф., директор, ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Хитарьян Александр Георгиевич,
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Шкурят Татьяна Павловна,
д.б.н., проф., ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или учреждения.

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

ORIGINAL ARTICLES

Immunohistochemical assessment of possible anticancer effect mechanisms of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in PDX models of lung cancer <i>E. F. Komarova, E. A. Lukbanova, E. A. Dzhenkova, A. S. Goncharova, E. V. Zaikina, S. V. Gurova, A. V. Galina, L. K. Kurbanova, M. V. Mindar, D. V. Khodakova, M. S. Gusareva, M. S. Zinkovich</i>	6
Influence of induced diabetes mellitus on hormonal profile of Lewis lung carcinoma in BALB/c Nude mice <i>E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, A. I. Shikhlyarova, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. K. Trepitaki, N. D. Cheryarina</i>	14
Indices of insulin-like growth factors family in the lung tissue of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of various severity <i>O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, V. A. Bandovkina, N. D. Cheryarina, Yu. A. Pogorelova, Yu. N. Lazutin, A. G. Milakin, I. A. Leyman, O. N. Stateshny</i>	23
Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer <i>A. B. Sagakyants, E. A. Dzhenkova, E. A. Mirzoyan, I. A. Novikova, E. Yu. Zlatnik, E. S. Bondarenko, A. V. Shaposhnikov, A. A. Maslov, O. Yu. Kaymakchi, Yu. V. Przhedetskiy, A. N. Shevchenko</i>	34
Dynamic assessment of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure impact on peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer (immediate results) <i>A. S. Dzasokhov, A. A. Kostin, V. L. Astashov, M. A. Andreev, A. V. Turiev, A. D. Uskov</i>	43

REVIEWS

Modern approaches to glioblastoma therapy <i>N. S. Kuznetsova, S. V. Gurova, A. S. Goncharova, E. V. Zaikina, M. A. Gusareva, M. S. Zinkovich</i>	52
Molecular features of malignant gastric tumors <i>Yu. A. Gevorkyan, A. V. Dashkov, N. V. Soldatkina, V. E. Kolesnikov, N. N. Timoshkina, D. S. Krutinin, O. K. Bondarenko</i>	65
Optimal management of long-term air leakage after lung resections for cancer <i>K. D. Iozefi, D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, O. N. Stateshny, A. G. Milakin, I. A. Leyman, T. G. Ayrapetova, V. N. Vitkovskaya, M. A. Gappoeva, E. A. Mirzoyan, M. A. Khomidov, A. N. Shevchenko, S. N. Dimitriadi</i>	79

REVIEW OF THE MONOGRAPH

Monograph review by Kit O. I., Shaposhnikov A. V. "General carcinogenesis. Exogenous tumorigenic effects" <i>A. Yu. Abrosimov</i>	94
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

- Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на PDX-моделях рака легкого
Е. Ф. Комарова, Е. А. Лукбанова, Е. А. Дженкова, А. С. Гончарова, Е. В. Заикина, С. В. Гурова, А. В. Галина, Л. К. Курбанова, М. В. Миндарь, Д. В. Ходакова, М. С. Гусарева, М. С. Зинькович..... 6

- Влияние индуцированного сахарного диабета на гормональный фон карциномы Льюиса у мышей линии BALB/c Nude
Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, А. И. Шихлярова, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина..... 14

- Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого перенесших COVID-19 различной степени тяжести
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина, Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова, Ю. Н. Лазутин, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, О. Н. Статешный..... 23

- Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки
А. Б. Сагакянц, Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян, И. А. Новикова, Е. Ю. Златник, Е. С. Бондаренко, А. В. Шапошников, А. А. Маслов, О. Ю. Каймакчи, Ю. В. Преждецкий, А. Н. Шевченко..... 34

- Динамическая оценка воздействия внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на канцероматоз брюшины при раке яичников (непосредственные результаты)
А. С. Дзасохов, А. А. Костин, В. Л. Астахов, М. А. Андреева, А. В. Туриев, А. Д. Усков 43

ОБЗОРЫ

- Современные подходы к терапии глиобластомы
Н. С. Кузнецова, С. В. Гурова, А. С. Гончарова, Е. В. Заикина, М. А. Гусарева, М. С. Зинькович..... 52

- Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка
Ю. А. Геворкян, А. В. Дашков, Н. В. Солдаткина, В. Е. Колесников, Н. Н. Тимошкина, Д. С. Кутилин, О. К. Бондаренко..... 65

- Оптимальное лечение длительной утечки воздуха после резекций легкого по поводу рака
К. Д. Иозефи, Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, О. Н. Статешный, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, Т. Г. Айрапетова, В. Н. Витковская, М. А. Гаппоева, Э. А. Мирзоян, М. А. Хомидов, А. Н. Шевченко, С. Н. Димитриади..... 79

РЕЦЕНЗИЯ
НА МОНОГРАФИЮ

- Рецензия на монографию: Кит О. И., Шапошников А. В. «Общий канцерогенез. Экзогенные туморогенные воздействия»
А. Ю. Абросимов..... 94

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ 2-(6,8-ДИМЕТИЛ-5-НИТРО-4-ХЛОРХИНОЛИН-2-ИЛ)-5,6,7- ТРИХЛОР-1,3-ТРОПОЛОНА НА PDX-МОДЕЛЯХ РАКА ЛЕГКОГО

Е. Ф. Комарова^{1,2✉}, Е. А. Лукбанова¹, Е. А. Дженкова¹, А. С. Гончарова¹, Е. В. Заикина¹,
С. В. Гурова¹, А. В. Галина¹, Л. К. Курбанова¹, М. В. Миндарь¹, Д. В. Ходакова¹,
М. С. Гусарева¹, М. С. Зинькович¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ katitako@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить уровень экспрессии иммуногистохимических опухолевых маркеров Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53, коннексина 32 и коннексина 43 при применении 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона у мышей с ксенографтами плоскоклеточного рака легкого.

Материалы и методы. На иммунодефицитных мышах линии BALB/c Nude были получены подкожные PDX-модели плоскоклеточного рака легкого человека. Фрагмент опухоли пациента размером 3 × 3 × 3 мм имплантировали подкожно в область правого бедра мыши, предварительно наркотизировав животное при помощи ксилазина концентрацией 20 мг/мл и золептила (тилетамин, золазепам основание) концентрацией 22,57 мг/мл. Введение субстанции 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона, производили перорально при помощи зонда в объеме 200 мкл в 12 приемов с кратностью 1 раз в 3 дня. Все животные были распределены по группам в зависимости от примененной дозы трополона: опытные группы № 2–5 в дозах 0,0055, 0,055, 0,55 и 2,75 мг/г соответственно. Контрольной группе животных вводили 1 % крахмальный гель, который являлся носителем для трополона. После 36 дней от начала введения субстанции животных эвтаназировали, выделяли опухолевую ткань, которую готовили к ИГХ исследованию по стандартному протоколу. Проводили ИГХ реакции с использованием антител для Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53, коннексина 32 и коннексина 43.

Результаты. Было обнаружено, что с повышением дозы трополона уменьшается экспрессия Ki-67, b-catenin, а также происходит снижение уровня экспрессии белка Bcl-2. При этом уровень экспрессии белка P53 нарастает при увеличении дозы примененного вещества. При исследовании влияния трополона на уровень экспрессии коннексина 43 была обнаружена прямо пропорциональная зависимость его экспрессии при повышении дозы трополона.

Заключение. Проведенный иммуногистохимический анализ уровня экспрессии белков в PDX-моделях плоскоклеточного рака легкого человека при применении 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона обнаружил их изменения, указывающие на его противоопухолевую эффективность и позволяющие предполагать возможный механизм действия изученной субстанции за счет активации апоптоза.

Ключевые слова:

2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон, плоскоклеточный рак легкого, PDX, Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53, коннексин 32 и коннексин 43, апоптоз

Для корреспонденции:

Комарова Екатерина Федоровна – д.б.н., профессор РАН, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии), ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

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

E-mail: katitako@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearcherID: T-4520-2019

Scopus Author ID: 55890096600

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 1/61 от 19.02.2019 г.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Комарова Е. Ф., Лукбанова Е. А., Дженкова Е. А., Гончарова А. С., Заикина Е. В., Гурова С. В., Галина А. В., Курбанова Л. К., Миндарь М. В., Ходакова Д. В., Гусарева М. С., Зинькович М. С. Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на PDX-моделях рака легкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 6-13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-1>, <https://elibrary.ru/atehfo>

Статья поступила в редакцию 18.06.2022; одобрена после рецензирования 03.11.2022; принята к публикации 06.03.2023.

© Комарова Е. Ф., Лукбанова Е. А., Дженкова Е. А., Гончарова А. С., Заикина Е. В., Гурова С. В., Галина А. В., Курбанова Л. К., Миндарь М. В., Ходакова Д. В., Гусарева М. С., Зинькович М. С., 2023

IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF POSSIBLE ANTICANCER EFFECT MECHANISMS OF 2-(6,8-DIMETHYL-5-NITRO-4-CHLOROQUINOLINE-2-YL)-5,6,7-TRICHLORO-1,3-TROPOLONE IN PDX MODELS OF LUNG CANCER

E. F. Komarova^{1,2✉}, E. A. Lukbanova¹, E. A. Dzhenkova¹, A. S. Goncharova¹, E. V. Zaikina¹, S. V. Gurova¹, A. V. Galina¹, L. K. Kurbanova¹, M. V. Mindar¹, D. V. Khodakova¹, M. S. Gusareva¹, M. S. Zinkovich¹

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

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

✉ katitako@gmail.com

ABSTRACT

Purpose of the study. Evaluation of the expression of immunohistochemical tumor markers Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53, connexin 32 and connexin 43 when using 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in mice with xenografts of squamous cell lung cancer.

Materials and methods. Subcutaneous PDX models of human squamous cell lung cancer were created in immunodeficient BALB/c Nude mice. A fragment of the patient's tumor (3 × 3 × 3 mm) was implanted subcutaneously in the right thigh of a previously anesthetized mouse. 200 µl of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone was administered orally using a probe in 12 doses once every 3 days. All animals were divided into groups depending on the tropolone doses: experimental groups 2–5 with doses of 0.0055, 0.055, 0.55 and 2.75 mg/g, respectively. The control group received 1 % starch gel which was tropolone carrier. The animals were euthanized 36 days after the start of the substance administration, and the tumor tissue was isolated and prepared for the IHC study according to the standard protocol. IHC reactions were performed using antibodies for Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53, connexin 32 and connexin 43.

Results. Higher tropolone doses were associated with decreased expression of Ki-67, b-catenin, and the Bcl-2 protein, but increased expression of the P53 protein. The dosage of tropolone and expression of connexin 43 were directly proportional.

Conclusion. Immunohistochemical analysis of expression of proteins in PDX models of human squamous cell lung cancer when using 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone showed the changes indicating its antitumor efficacy and suggesting a possible mechanism of action based on the activation of apoptosis.

Keywords:

2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone, squamous cell lung cancer, PDX, Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53, connexin 32 and connexin 43, apoptosis

For correspondence:

Ekaterina F. Komarova – Dr. Sci. (Biol.), professor of the RAS, senior researcher, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; head of the biomedicine department (and psychophysiology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 29 Nakhichevsky lane, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

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

E-mail: katitako@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>

SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709

ResearcherID: T-4520-2019

Scopus Author ID: 55890096600

The ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were observed in the work. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 1/61 of 02/19/2019).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Komarova E. F., Lukbanova E. A., Dzhenkova E. A., Goncharova A. S., Zaikina E. V., Gurova S. V., Galina A. V., Kurbanova L. K., Mindar M. V., Khodakova D. V., Gusareva M. S., Zinkovich M. S. Immunohistochemical assessment of possible anticancer effect mechanisms of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in PDX models of lung cancer. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 6-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-1>, <https://elibrary.ru/atehfo>

The article was submitted 18.06.2022; approved after reviewing 03.11.2022; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

В качестве химиотерапевтического лечения рака легкого до настоящего времени применяются препараты платины, в связи, с чем продолжается поиск химических субстанций, обладающих эффективным противоопухолевым действием при данной нозологии [1; 2]. В последние годы в таком качестве рассматриваются алкалоиды трополонового ряда, продемонстрировавшие избирательную токсичность в отношении клеток злокачественных опухолей [3]. Наиболее известные в настоящее время трополоны природного происхождения – колхицин, колхамин и β -туяплицин (хинокитиол) демонстрируют выраженные противоопухолевые свойства за счет разнообразных механизмов [4].

Природный тропоноид колхицин оказывает эффект торможения опухолевого роста за счет связывания с тубулином, что нарушает клеточное деление, а также за счет способности ограничивать митохондриальный метаболизм в злокачественных клетках путем ингибирования потенциал-зависимых анионных каналов митохондриальной мембраны [5; 6]. Противоопухолевое действие современного природного тропоноида хинокитиола за счет индукции каспазозависимого апоптоза, аутофагии, блокирования S-фазы клеточного цикла, повреждения ДНК и ее деметилирования отмечено в отношении клеток рака толстой кишки, аденокарциномы легких, рака молочной железы, множественной миеломы, гепатоцеллюлярного рака [7; 8].

В отличие от природных и синтетических β -замещенных трополонов, механизмы противоопухолевого действия α -замещенных аналогов изучены мало. В некоторых исследованиях была показана способность синтезированных α -замещенных трополонов путем индуцируемого каспазозависимого апоптоза подавлять рост лимфоцитарных лейкозных клеток (но не здоровых клеток крови), а также клеточной культуры множественной миеломы [9]. В исследованиях *in vitro* была показана связь механизмов цитотоксического действия исследованных соединений с индукцией апоптоза и изменением активности сигнального пути ERK в клетках рака яичников и толстой кишки [10].

Цель исследования: оценить уровень экспрессии иммуногистохимических опухолевых маркеров Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53, коннексина 32 и коннексина 43 при применении 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона у мышей с ксенографтами плоскоклеточного рака легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 50 мышей линии BALB/c Nude обоего пола, которые были получены из питомника ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) и содержались в стандартных условиях SPF-вивария Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 1/61 от 19.02.2019 г.). Манипуляции с животными осуществляли в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

На иммунодефицитных мышях линии BALB/c Nude были получены подкожные PDX-модели (Patient-Derived Xenograft) плоскоклеточного рака легкого человека в 4-м пассаже [11]. Донором опухолевого материала был пациент Т., с диагнозом С34.3 Центральный рак нижней доли правого легкого, pT3N0M0, st IIB. Гистологический тип опухоли пациента – плоскоклеточный рак легкого. Фрагмент опухоли пациента размером 3 × 3 × 3 мм имплантировали подкожно в область правого бедра мыши, предварительно наркотизировав животное при помощи ксилазина концентрацией 20 мг/мл и золетила (тилетамина, золазепама основание) концентрацией 22,57 мг/мл [12].

В эксперименте осуществляли введение субстанции 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (далее трополон), синтезированной методом расширения о-хинонового цикла в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета [13]. Введение веществ начинали после достижения опухолевыми узлами объемов 100 мм³. В качестве носителя для введения трополона использовали 1 % крахмальный гель. Вещества вводили перорально при помощи зонда в объеме 200 мкл в 12 приемов с кратностью 1 раз в 3 дня независимо от приема пищи и воды. Все животные были распределены по группам в зависимости от примененной дозы трополона (табл. 1).

Длительность эксперимента составляла 36 дней, начиная с первого введения вещества. После эвтаназии животных путем дислокации шейных позвонков, выделяли опухолевый материал и после стандартной подготовки заключали в парафиновые блоки. Для ИГХ исследования

с парафиновых блоков при помощи роторного микротомы делали срезы, которые в дальнейшем подвергали депарафинизации по стандартному протоколу. Все этапы иммуногистохимической реакции проводили в иммуногистостейнере VENTANA BenchMark ULTRA фирмы Roche (Швейцария) согласно протоколам фирм-производителей, прилагаемым к используемым моно- и поликлональным антителам. В качестве системы детекции первичных антител была использована «UltraView Universal DAB Detection», произведенная фирмой Ventana Medical Systems. Для ИГХ реакций использовали антитела: Ki-67 – Cell Marque, США, p53, b-catenin, Bcl-2, коннексина 32 и –43 – Ventana Medical Systems, США. Оценивали интенсивность иммуноокрашивания с помощью световой микроскопии (микроскоп Leica DM3000).

Оценку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для количественных данных вычисляли медиану и межквартильный диапазон. Статистическую значимость различий между группами оценивали

с помощью попарного сравнительного анализа по критерию Манна–Уитни. Уровень значимости для использованных методов был установлен как $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в тканях ксенографтов рака легкого человека доля иммунопозитивных клеток составляла в 1-й контрольной группе 66,3 [61,5–69,3] %, во 2-й, 3-й, 4-й и 5-й опытных группах – 64,7 [62,3–65,3] %, 61,4 [60,3–62,3] %, 59,3 [58,1–60,2] % и 55,2 [53,2–57,4] % соответственно, то есть наблюдалось статистически значимое снижение уровня экспрессии Ki-67 по мере увеличения дозы трополона и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) (рис. 1).

Процент положительно окрашенных клеток при оценке экспрессии b-catenin в ксенографтах рака легкого человека составил в опытных группах: во

Таблица 1. Дизайн эксперимента

Номер группы	Название группы	Количество животных	Вводимое вещество	Доза вещества, мг/г
1	Контрольная	10	Крахмальный гель	1 %
2	Опытная	10	Трополон	0,0055
3		10		0,055
4		10		0,55
5		10		2,75

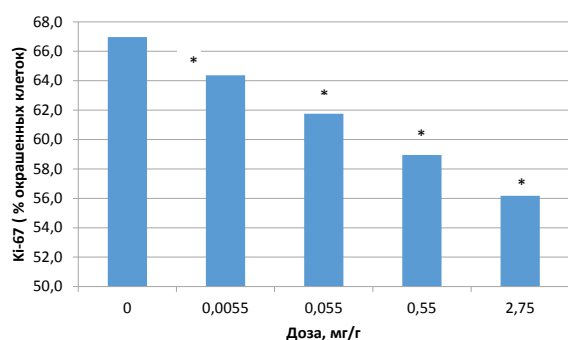


Рис. 1. Зависимость между дозой трополона и долей иммунопозитивных клеток при оценке экспрессии Ki-67 в PDX-моделях рака легкого человека на иммунодефицитных мышах BALB/c Nude. 0 – контрольная группа, * – статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

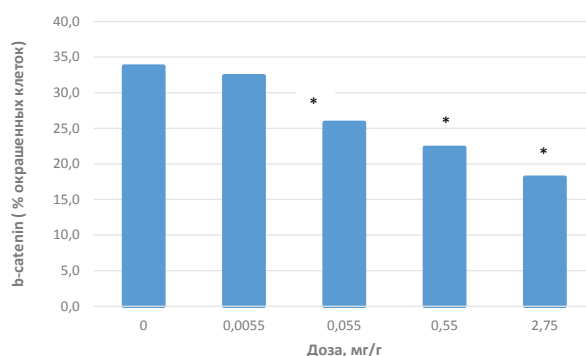


Рис. 2. Зависимость между дозой трополона и долей иммунопозитивных клеток при оценке экспрессии b-catenin в PDX-моделях рака легкого человека на иммунодефицитных мышах BALB/c Nude. 0 – контрольная группа, * – статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

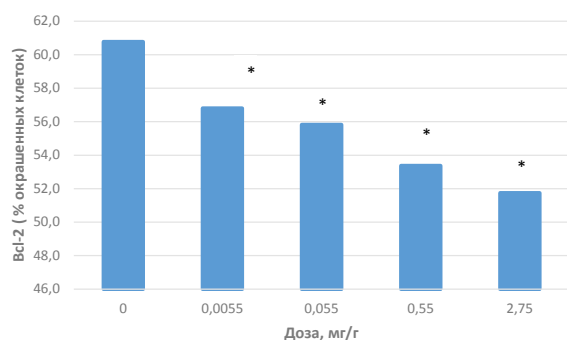


Рис. 3. Зависимость между дозой трополона и долей иммунопозитивных клеток при оценке экспрессии Bcl-2 в PDX-моделях рака легкого человека на иммунодефицитных мышах BALB/c Nude. 0 – контрольная группа, * – статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

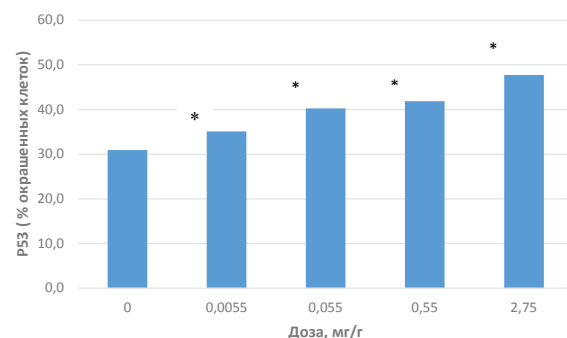


Рис. 4. Зависимость между дозой трополона и долей иммунопозитивных клеток при оценке экспрессии P53 в PDX-моделях рака легкого человека на иммунодефицитных мышах BALB/c Nude. 0 – контрольная группа, * – статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

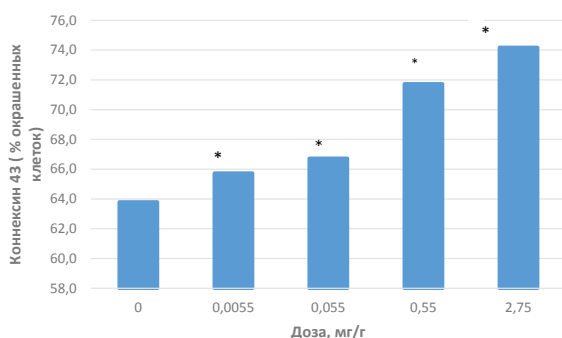


Рис. 5. Зависимость между дозой трополона и долей иммунопозитивных клеток при оценке экспрессии коннексина 43 в PDX-моделях рака легкого человека на иммунодефицитных мышах BALB/c Nude. 0 – контрольная группа, * – статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

2-й – 32,7 [31,2–33,1] %, в 3-ей – 24,5 [23,4–26,5] %, 4-й – 22,3 [20,7–23,6] % и в 5-й – 8,4 [7,2–9,3] %, что было статистически значимо ниже при $p < 0,05$ относительно группы контроля (33,7 $\pm$ 0,3 %) (рис. 2).

При оценке экспрессии Bcl-2 в ксенографтах рака легкого человека наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) снижение уровня экспрессии Bcl-2 с увеличением дозы трополона, а доля иммунопозитивных клеток составляла в среднем в 1-й группе (контрольной) – 61,1 [57,9–62,4] %, во 2-й (0,0055 мг/г), 3-й (0,055 мг/г), 4-й (0,55 мг/г) и 5-й (2,75 мг/г) группах – 56,8 [55,4–58,6] %, 55,5 [53,1–56,3] %, 52,5 [52,9–55,2] % и 50,9* [50,1–53,2] % соответственно (рис. 3).

При ИГХ оценке экспрессии белка-онкосупрессора P53 доля иммунопозитивных клеток в ксенографтах рака легкого человека составляла в среднем в 1-й группе 30,9 $\pm$ 0,5 %, во 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах – 35,8 $\pm$ 0,4 [32,3–37,5] %, 41,4 $\pm$ 1 [39,9–43,1] %, 42,9 $\pm$ 1,3 [41,2–44,3] % и 48,1 $\pm$ 0,4 [45,9–51,3] % соответственно (рис. 4). При этом наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение уровня экспрессии P53 с увеличением дозы трополона (во 2, 3, 4 и 5-й группах по сравнению с контрольной), что свидетельствует об усилении процессов апоптоза в опухолевой ткани (рис. 4).

При анализе экспрессии коннексина 32 в тканях PDX-моделей рака легкого во всех опытных группах животных не было обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$) с контрольной группой. Процент положительно окрашенных клеток составил 62,1 [60,2–63,5] %, 61,1 [59,9–62,9] %, 61,6 [60,1–63,1] %, 61,3 [59,8–62,1] % и 61,7 [60,4–62,9] % для 1–5 групп соответственно.

Доля иммунопозитивных клеток при оценке экспрессии коннексина 43 в ксенографтах рака легкого человека составляла в среднем в 1-й группе (контрольной) – 62,8 [58,3–63,2] %, во 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах – 65,3 [64,1–66,5] %, 66,9 [65,3–69,5] %, 71,8 [69,4–72,9] % и 74,8 [72,3–76,4] % соответственно, то есть при воздействии трополоном наблюдалось статистически значимое увеличение уровня экспрессии коннексина 43 в опытных группах по сравнению с контрольной. ($P_{1-2,1-3} \leq 0,05$; $P_{1-4,1-5} < 0,01$) (рис. 5).

Проведенный иммуногистохимический анализ уровня экспрессии белков Ki-67, b-catenin, Bcl-2, P53 и коннексиннов 43 и 32 в PDX-моделях плоскоклеточного рака легкого человека при применении 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона обнаружил

их изменения, указывающие на дозозависимую противоопухолевую активность и позволяющие предполагать возможные механизмы действия изученной субстанции. Так было обнаружено, что с повышением дозы трополона уменьшается экспрессия Ki-67, b-catenin, а также происходит снижение уровня экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, при этом уровень экспрессии белка-онкосупрессора P53 нарастает при увеличении дозы примененного вещества. Белок Ki-67 в настоящее время рассматривается как самый надежный маркер пролиферации, в том числе для рака легкого, а его снижение, наблюдаемое в опытных группах относительно показателей в контрольной группе, указывает на уменьшение пролиферативной активности опухолевых клеток плоскоклеточного рака легкого при применении трополона [14]. Считается, что b-catenin проявляет различные эффекты в опухолевых клетках, в частности, активирует пролиферацию, являясь одной из ключевых молекул туморогенного сигнального пути Wnt/b-catenin и за счет перекреста с другими сигнальными путями регулирует апоптоз, ангиогенез и инвазию клеток, а также участвует в сдвиге клеточного метаболизма в сторону бескислородного окисления глюкозы [15]. Уменьшение экспрессии b-catenin опухолевыми клетками рака легкого в PDX-моделях при применении трополона подтверждает противоопухолевый эффект данного вещества, очевидно опосредованный через сигнальный путь Wnt/b-catenin. В исследованиях показано, что сверхэкспрессия белка Bcl-2 блокирует апоптоз и, таким образом, способствует прогрессии опухолей [16]. Lee Y.-S. и соавторами (2013) было показано снижение экспрессии Bcl-2 при воздействии природным трополоном – хинокитиолом – на подкожные ксенографты, полученные путем трансплантации культуры клеток рака толстой кишки человека HCT-116 и SW-620 [17]. Подавление экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в клетках подкожного ксенографта плоскоклеточного рака легкого в совокупности с повышением экспрессии онкосупрессора P53, известного своим активирующим влиянием на проапоптотические белки Bax и Bid, указывает на стимуляцию апоптоза при применении 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона.

При исследовании влияния трополона на уровень экспрессии коннексина 43 была обнаружена зависимость его экспрессии при повышении дозы трополона. Известно, что коннексины являются супрессорами опухолей, которые с помощью межклеточной коммуникации щелевого соединения регулируют клеточную пролиферацию, апоптоз, химиорезистентность, миграцию и инвазию [18]. Сверхэкспрессия коннексина 43 в ядре коррелирует с повышенной агрессивностью опухоли легких, что связано с его способностью рекрутировать E-кадгерин, обеспечивая клеткам опухоли более инвазивный фенотип, увеличивая их способность к миграции, выживаемости и способствуя развитию отдаленных метастазов [19]. Однако, коннексин 43 при его цитоплазматической локализации способен ингибировать туморогенез [20]. Предполагая в целом противоопухолевую эффективность изученного трополона, можно говорить об индукции супрессорной функции коннексина 43 относительно рака легкого в PDX-модели. Некоторые исследования показывают, что коннексин 32 сверхэкспрессируется в клетках рака легких [21]. Нокаут либо нокдаун гена коннексина 32 приводит к увеличению частоты химических и радиационно-индуцированных опухолей легких, а также усиливает эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию и инвазию опухолевых клеток [22], вероятно, частично из-за активации пути MAPK. Однако нами не было обнаружено влияния трополона на экспрессию коннексина 32, причина этого не ясна и требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные изменения изученных иммуногистохимических маркеров на PDX-моделях, указывающих на снижение пролиферативной активности опухолевых клеток легкого, а также на активацию процессов апоптоза, свидетельствует о проявлении противоопухолевого эффекта, примененного трополона. Исходя из полученных результатов, мы предполагаем, что возможным механизмом противоопухолевого действия изученного трополона является активация апоптоза.

Список источников

1. Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А., Новикова И. А. Местный клеточный иммунитет при аденокарциноме и полипах толстой кишки. Сибирское медицинское обозрение. 2012;4(76):11–16. EDN: PBXSWF

2. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И. С., и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;2(114):40–45. EDN: THKCLP
3. Bang DN, Sayapin YuA, Nguyen HL, Duc D, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
4. Tkachev VV, Shilov GV, Aldoshin SM, Sayapin YA, Tupaeva IO, Gusakov EA, et al. Structure of 2-(benzoxazole-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-4-nitro-1,3-tropolone. *Journal of Structural Chemistry*. 2018;59(1):197–200. <https://doi.org/10.1134/s0022476618010316>
5. Бурбаева Г. Ш., Андросова Л. В., Савушкина О. К. Связывание колхицина с тубулином в структурах головного мозга в норме и при шизофрении. *Нейрохимия*. 2020;37(2):183–187. <https://doi.org/10.31857/s1027813320010069>
6. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2018;18(2):105–121. <https://doi.org/10.2174/1871526517666171017114901>
7. Florian S, Mitchison TJ. Anti-Microtubule Drugs. *Methods Mol Biol*. 2016;1413:403–421. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3542-0_25
8. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Minyan Sh, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2019 Mar 15;10(4):255. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
9. Chen SM, Wang BY, Lee CH, Lee HT, Li JJ, Hong GC, et al. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(44):76057–76068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18648>
10. Haney SL, Allen C, Varney ML, Dykstra KM, Falcone ER, Colligan SH, et al. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncotarget*. 2017 Jun 16;8(44):76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
11. Лукбанова Е. А., Миндарь М. В., Дженкова Е. А., Максимов А. Ю., Гончарова А. С., Шатова Ю. С. и др. Экспериментальный подход к получению подкожного ксенографта немелкоклеточного рака легкого. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(2):65–76. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-5>, EDN: SWTKGU
12. Колесников Е. Н., Лукбанова Е. А., Ванжа Л. В., Максимов А. Ю., Кит С. О., Гончарова А. С. и др. Способ проведения наркоза у мышей BALB/c Nude при оперативных вмешательствах. Патент RU № 2712916, опубл. 03.02.2020, Бюл. №4.
13. Минкин В. И., Кит О. И., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А., Саяпин Ю. А., Гусаков Е. А. и др. Средство, обладающее цитотоксической активностью в отношении культуры клеток немелкоклеточного рака легких А 549. Патент РФ. RU2741311 C1. Заявка № 2020123736 от 17.07.2020 г.
14. Miller I, Min M, Yang C, Tian C, Gookin S, Carter D, et al. Ki67 is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence. *Cell Rep*. 2018 Jul 31;24(5):1105–1112.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.110>
15. Albayrak G, Demirtas Korkmaz F. Memantine shifts cancer cell metabolism via AMPK1/2 mediated energetic switch in A549 lung cancer cells. *EXCLI J*. 2021 Feb 4;20:223–231.
16. Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Rubini C, Magliulo G, Re M. Prognostic value of Bcl-2 expression in squamous cell carcinoma of the larynx: a systematic review. *Int J Biol Markers*. 2015 May 26;30(2):e155–160. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000116>
17. Lee YS, Choi KM, Kim W, Jeon YS, Lee YM, Hong JT, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment. *J Nat Prod*. 2013 Dec 27;76(12):2195–2202. <https://doi.org/10.1021/np4005135>
18. Aasen T, Johnstone S, Vidal-Brime L, Lynn KS, Koval M. Connexins: Synthesis, Post-Translational Modifications, and Trafficking in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 26;19(5):1296. <https://doi.org/10.3390/ijms19051296>
19. Ruch RJ. Connexin43 Suppresses Lung Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 2;11(2):175. <https://doi.org/10.3390/cancers11020175>
20. Spagnol G, Trease AJ, Zheng L, Gutierrez M, Basu I, Sarmiento C, et al. Connexin43 Carboxyl-Terminal Domain Directly Interacts with β -Catenin. *Int J Mol Sci*. 2018 May 24;19(6):1562. <https://doi.org/10.3390/ijms19061562>
21. Aasen T, Mesnil M, Naus CC, Lampe PD, Laird DW. Gap junctions and cancer: communicating for 50 years. *Nat Rev Cancer*. 2016 Dec;16(12):775–788. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.105>. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2017 Jan;17(1):74.
22. Yang Y, Zhang N, Zhu J, Hong XT, Liu H, Ou YR, et al. Downregulated connexin32 promotes EMT through the Wnt/ β -catenin pathway by targeting Snail expression in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*. 2017 Jun;50(6):1977–1988. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3985>

Информация об авторах:

Комарова Екатерина Федоровна – д.б.н., профессор РАН, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии), ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearcherID: T-4520-2019, Scopus Author ID: 55890096600

Лукбанова Екатерина Алексеевна – научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258, Scopus Author ID: 57221463270

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933

Курбанова Луиза Зулкаидовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3436-1325>, SPIN: 9060-4853, AuthorID: 1020533

Миндарь Мария Вадимовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029, Scopus Author ID: 57217235360

Ходакова Дарья Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиотерапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242

Зинькович Михаил Сергеевич – к.м.н., врач-радиотерапевт отделением радиотерапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2460-0038>, SPIN: 1072-9674, AuthorID: 735168

Вклад авторов:

Комарова Е. Ф. – концепция и дизайн исследования;
 Лукбанова Е. А. – написание рукописи, интерпретация результатов;
 Дженкова Е. А. – научное редактирование статьи;
 Гончарова А. С. – научное редактирование статьи;
 Заикина Е. В. – написание рукописи;
 Гурова С. В. – оформление библиографии;
 Галина А. В. – проведение эксперимента;
 Курбанова Л. З. – оформление библиографии;
 Миндарь М. В. – статистический анализ данных;
 Ходакова Д. В. – проведение эксперимента;
 Гусарева М. А. – анализ и интерпретация данных;
 Зинькович М. С. – техническое редактирование рукописи.

ВЛИЯНИЕ ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИСА У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/C NUDE

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина[✉], И. В. Каплиева, А. И. Шихлярова, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение влияния сахарного диабета (СД) на содержание половых гормонов в опухоли и перифокальной зоне у мышей BALB/c Nude с карциномой Льюиса.

Материалы и методы. В работе использовали 42 мыши линии BALB/c Nude обоего пола, 8–9 недельного возраста с массой тела 21–22 г. У мышей основной группы с помощью инъекций аллоксана индуцировали СД, на фоне которого перевивали карциному Льюиса (LLC). В образцах опухолей и их перифокальных зон радиоиммунным методом (РИА) и иммуноферментным методом (ИФА) определяли уровень эстрона (Е1), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), прогестерона (Р4) и пролактина (ПРЛ), а также рецепторов стероидных гормонов: эстрогенов (RE α , RE β), андрогенов (RA), и прогестерона (RP4). В качестве контроля изучали животных с самостоятельным ростом LLC. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10, значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

Результаты. Сахарный диабет у самцов воспроизводился только после двукратного введения аллоксана и характеризовался более низкими показателями глюкозы крови, по сравнению с самками. Рост карциномы Льюиса на фоне индуцированного аллоксаном сахарного диабета оказался возможным только у самок мышей линии BALB/c Nude, у самцов линии BALB/c Nude опухоль не перевивалась ни в самостоятельном, ни в сочетанном с СД вариантах. У самок основной группы установлены большие средние объемы опухолей на протяжении всего эксперимента и сокращение продолжительности жизни, по сравнению с группой контроля. При этом, образцы опухоли у самок с развитием злокачественного процесса на фоне СД хотя и были более насыщены половыми стероидами, оказались обеднены рецепторами стероидных гормонов, что, вероятно, способствовало возможности избежать регуляторных сигналов организма.

Заключение. Рост карциномы Льюиса на фоне индуцированного СД имел половую зависимость, опухоль не перевивалась самцам мышей. СД оказал влияние на уровень половых стероидов и их рецепторов в злокачественной опухоли у самок мышей BALB/c Nude.

Ключевые слова:

сахарный диабет, карцинома Льюиса, мыши линий BALB/c Nude, половые стероиды, рецепторы половых стероидов

Для корреспонденции:

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 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: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806–2641, AuthorID: 696989

Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол этического комитета № 7/111 от 26.02.2021 г.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д. Влияние индуцированного сахарного диабета на гормональный фон карциномы Льюиса у мышей линии BALB/c Nude. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1):14-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-2>, <https://elibrary.ru/fvybig>

Статья поступила в редакцию 18.08.2022; одобрена после рецензирования 12.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Шихлярова А. И., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., 2023

INFLUENCE OF INDUCED DIABETES MELLITUS ON HORMONAL PROFILE OF LEWIS LUNG CARCINOMA IN BALB/C NUDE MICE

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina✉, I. V. Kaplieva, A. I. Shikhlyarova, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. K. Trepitaki, N. D. Cheryarina

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

✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. The assessment of diabetes mellitus (DM) effect on levels of sex hormones in tumor and peritumoral tissues in BALB/c Nude mice with Lewis lung carcinoma (LLC).

Materials and methods. The study included 42 male and female BALB/c Nude mice aged 8–9 weeks weighing 21–22 g. Alloxan-induced DM was reproduced in mice of the main group, and then LLC was transplanted. Levels of estrone (E1), estradiol (E2), testosterone (T), progesterone (P4) and prolactin (PRL), as well as steroid hormone receptors: estrogens (RE α , RE β), androgens (RA), and progesterone (RP4) were measured by RIA and ELISA in samples of tumor and peritumoral tissues. Animals with LLC without DM were used as controls. The statistical analysis was performed using the Statistica 10 program; differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. DM in males was reproduced only after a double injection of alloxan, and was characterized by lower blood glucose levels compared to females. The growth of LLC in animals with alloxan-induced DM was possible only in female BALB/c Nude mice; in BALB/c Nude males, the tumor could not be transplanted either independently or in combination with DM. Females in the main group showed greater average tumor volumes throughout the experiment and reduced survival, compared to the control group. Tumor samples from females with LLC+DM were more saturated with sex steroids, but depleted in steroid hormone receptors, which probably contributed to the ability to avoid the body's regulatory signals.

Conclusion. The growth of LLC in presence of induced DM was sex-dependent, since the tumor could not be transplanted to male mice. DM affected the levels of sex steroids and their receptors tumor tissues in female BALB/c Nude mice.

Keywords:

diabetes mellitus, Lewis lung carcinoma, BALB/c Nude mice, sex steroids, sex steroid receptors

For correspondence:

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

The work with animals was carried out in accordance with the rules of the "European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments" (Directive 86/609/EEC). Protocol of the Ethics Committee No. 7/111 of 02/26/2021.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Shikhlyarova A. I., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D. Influence of induced diabetes mellitus on hormonal profile of Lewis lung carcinoma in BALB/c Nude mice. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1):14-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-2>, <https://elibrary.ru/fvybig>

The article was submitted 18.08.2022; approved after reviewing 12.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимодействие между заболеваниями было признано ключевым фактором, влияющим на естественное течение болезней, в том числе на развитие злокачественного процесса [1; 2]. Синергетические отношения между болезнями, сосуществующими в популяции, могут влиять на динамику эпидемии, что приводит к заметным различиям по сравнению с заболеванием, протекающим изолированно [3]. Концепция взаимодействия болезней в эпидемиологии сахарного диабета (СД) хорошо задокументирована как на популяционном, так и на индивидуальном уровне. Имеются убедительные доказательства связи между СД и другими макро- и микрососудистыми заболеваниями, такими как гипертония, ишемическая болезнь сердца и застойная сердечная недостаточность, а также иммунодефицит [4; 5].

Другие исследования также показали значительную связь между СД и несколькими онкологическими заболеваниями, такими как колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак эндометрия и яичников, рак желудка, почек и щитовидной железы, а также связь с лейкемией [6]. Кроме того, онкологические больные сахарным диабетом или с патологическим уровнем глюкозы в плазме имеют более неблагоприятный прогноз. В злокачественных клетках, которые подвергаются воздействию сверх физиологических концентраций глюкозы, обнаруживают изменение внутриклеточной передачи сигналов, что приводит к более агрессивным фенотипам [7].

Механизмы, лежащие в основе высокой агрессивности рака, вызванной глюкозой, различны для каждого типа рака. Глюкоза может активировать многие сигнальные пути, например, ERK, STAT3 и NF-κB, включая клеточную пролиферацию, метастатическую активность и химиорезистентность раковых клеток. Активация этих внутриклеточных путей регулирует транскрипцию их специфических нижестоящих генов-мишеней, которые способствуют развитию агрессивных фенотипов. Кроме того, установлено, что долгосрочный клинический исход и выживаемость хуже у онкологических больных с сахарным диабетом, у которых уровень глюкозы в плазме плохо контролируется [8]. Поэтому было предложено и идентифицировано высокое содержание глюкозы в качестве механизма, с помощью которого сахарный диабет связан с прогрессированием рака [9].

Цель исследования: изучение влияния сахарного диабета на содержание половых гормонов в опухоли и перифокальной зоне у мышей BALB/c Nude с карциномой Льюиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводили на 42 мышах обоего пола линий BALB/c Nude, 8–9 недельного возраста с массой тела 21–22 г. Мыши линий BALB/c Nude были приобретены в НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН г. Пущино, Россия. Животных содержали в среде, свободной от специфических патогенов (SPF), с 12-часовым циклом свет/темнота. Выбор мышей линии BALB/c Nude для проведения данного исследования связан с дефектами иммунной системы, обусловленным отсутствием вилочковой железы и дефицитом Т-клеток [10], благодаря которому у экспериментальных животных удалось введением аллоксана индуцировать сахарный диабет и перевести карциному Льюиса.

Всех мышей содержали в автоклавных клетках–микроизоляторах, снабженных стерилизованной стружкой из сосновой древесины, при постоянной (24 ч) температуре (22° С) и влажности (40–70 %). В течение всего эксперимента мышей кормили стерилизованным кормом и водой. Все манипуляции проводились в стерильных условиях на рабочей станции с ламинарным потоком. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол этического комитета № 7/111 от 26.02.2021 г.

Самки линий BALB/c Nude были распределены на следующие группы: контрольная группа – мыши с карциномой Льюиса (LLC) (n = 14) и основная группа – мыши с карциномой Льюиса на фоне СД (n = 14). Из них у 7 животных с самостоятельным ростом LLC и у 7 животных с LLC+СД наблюдали динамику роста опухоли и продолжительность жизни, а остальных животных гильотинировали через 19 суток после перевивки опухоли с целью изучения половых гормонов и их рецепторов в тканях.

Самцы были разделены также на группы по 7 животных: мыши, которым перевивали карциному Льюиса в самостоятельном варианте; мыши, которым перевивали карциному Льюиса на фоне СД.

Диабет воспроизводили у самок путем однократной внутрибрюшинной инъекции аллоксана в дозе 350 мг/кг; у самцов – путем двукратной внутрибрюшинной инъекции аллоксана в дозе 350 мг/кг.

Для перевивки карциномы Льюиса в самостоятельном варианте животным под кожу спины чуть ниже правой лопатки вводили 0,5 мл опухолевой взвеси LLC, содержащей 0,5 млн. опухолевых клеток. Животным основных групп для развития опухолевого процесса на фоне СД опухоль перевивали аналогичным самостоятельному варианту образом: самкам на 5 сутки после введения аллоксана и устойчивого повышения уровня глюкозы в крови, самцам на 12 сутки от первой инъекции аллоксана. Замеры опухолевых узлов проводили в 3 измерениях, по ним вычисляли объем опухоли по формуле $(R1 + R2 + R3)$ [10]. В группах с перевивкой опухоли для исследования продолжительности жизни животных замеры опухолей проводили еженедельно вплоть до гибели животных. Для определения гормонов и их рецепторов образцы опухолей, их перифокальные зоны, а также поджелудочную железу забирали на льду. Из тканей получали 1 % цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Уровень эстрогена (E1), эстрадиола (E2), тестостерона (Т), прогестерона (Р4), пролактина (ПРЛ), содержание инсулина и С-пептида определяли радиоиммунным методом (РИА) (Иммунотех, Чехия), концентрацию рецепторов стероидных гормонов – эстрогенов RE α и RE β , рецепторов андрогенов RA и прогестерона RP4 – определяли иммуноферментным методом (ИФА) (Cloud-Clone

Согр. Китай), содержание глюкозы в крови биохимическим методом (Ольвекс Диагностикум).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прежде всего, мы изучили развитие сахарного диабета у мышей разного пола. Установлено, что у всех самок мышей на 5 сутки после введения аллоксана уровень глюкозы в крови составлял $26,94 \pm 1,2$ мм/л против $5,8 \pm 0,7$ у интактных животных и держался на этом уровне с небольшими колебаниями на протяжении всего срока эксперимента вплоть до гибели животных (табл. 1).

При вскрытии у самок с диабетом макроскопически: почки увеличены, поджелудочная железа практически в 2 раза меньше, чем у интактных животных, на вид – «слизистая». Уровень инсулина и С пептида в поджелудочной железе у самок основной группы оказался выше в 5,4 раза и в 1,6 раза соответственно ($44,2 \pm 3,8$ мкМЕ/г ткани и $2,95 \pm 3,1$ пм/г ткани соответственно в основной группе против $8,15 \pm 0,8$ мкМЕ/г ткани и $1,86 \pm 0,17$ пм/г ткани у интактных животных), что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности у этих животных.

Результаты замеров средних объемов опухоли у самок мышей на фоне сахарного диабета и без него представлены в таблице 1.

Очевидно, что в группе самок мышей с карциномой Льюиса, воспроизведенной на фоне сахарного

Таблица 1. Объемы карциномы Льюиса и уровень глюкозы в крови самок мышей

Сутки от начала эксперимента	8 сутки	11 сутки	15 сутки	19 сутки	22 сутки
V опухоли см ³ основная группа	$0,36 \pm 0,018^*$	$4,07 \pm 0,13^*$	$7,76 \pm 0,18^*$	$10,32 \pm 0,4^*$	-
Уровень глюкозы крови (мм/л) в основной группе	$26,91 \pm 0,56^*$	$26,41 \pm 0,59^*$	$26,36 \pm 0,81^*$	$26,48 \pm 0,69^*$	-
V опухоли см ³ контрольная группа	$0,1 \pm 0,011$	$0,31 \pm 0,012$	$0,94 \pm 0,07$	$2,98 \pm 0,15$	$4,71 \pm 0,14$
Уровень глюкозы крови (мм/л) в контрольной группе	$5,78 \pm 0,12$	$5,36 \pm 0,17$	$5,63 \pm 0,11$	$5,9 \pm 0,12$	$5,63 \pm 0,14$

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля $p < 0,05$.

диабета, опухоль развивалась интенсивней: на 8 сутки она была в 3,6 раза больше, чем у животных контрольной группы, на 11 сутки – практически в 13 раз, на 15 сутки – в 8,3 раза и перед гибелью мышей на 19 сутки – в 3,5 раза. Наибольший рост опухоли происходил в период 11–15 суток. Продолжительность жизни мышей с карциномой Льюиса на фоне сахарного диабета составила 19–20 суток, тогда как с изолированной карциномой Льюиса – 28–29 суток ($p < 0,05$).

У всех самцов мышей после 1 введения аллоксана уровень глюкозы значимо не поднялся, поэтому мы произвели 2 введение в той же дозе через 8 суток от 1-го. Уровень глюкозы представлен в таблице 2.

На следующий день после повторного введения аллоксана кожа у всех мышей приобрела синюшный оттенок. Кровь для измерения уровня глюкозы бралась с трудом. Карциному Льюиса самцам мышей перевели на 12 сутки от 1 введения аллоксана и на 4 сутки от повторного введения аллоксана. Через 4 суток после перевивки опухолевой взвеси в месте введения отмечались белые пятна диаметром око-

ло 5 мм без признаков опухолевого роста. У всех мышей была сухая атрофичная кожа. Через 30 суток после перевивки опухоли не обнаруживались.

Таким образом, самки мышей оказались более восприимчивыми к воспроизведению у них сахарного диабета и опухоли Льюиса, причем карцинома Льюиса на фоне сахарного диабета росла более интенсивно. Самцы оказались достаточно устойчивыми к воспроизведению сахарного диабета и совсем не восприимчивыми к трансплантации карциномы Льюиса, ни в самостоятельном варианте, ни на фоне сахарного диабета.

Возник вопрос: не связано ли это с уровнем половых гормонов и, особенно, с активацией роста опухоли под действием половых гормонов?

В этой связи мы изучили уровень половых гормонов и их рецепторов в ткани опухоли самок мышей при различных вариантах роста, а также в ткани, окружающей опухоль – перифокальной зоне.

Установлено, что ткань опухоли, растущей на фоне сахарного диабета, содержала больше эстрогенов: E1 – в 2,1 раза и E2 – в 1,4 раза относительно

Таблица 2. Уровень глюкозы в крови самцов мышей с индуцированным аллоксаном диабетом

Сутки от начала эксперимента	Исходный	7 сутки	8 сутки	9 сутки	12–19 сутки
Уровень глюкозы в группе с диабетом (мм/л)	6,6 ± 0,12	7,80 ± 0,11*	9,2 ± 0,23*	9,47 ± 0,12*	14,46 ± 0,21*

Примечание: * – статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля $p < 0,05$.

Таблица 3. Содержание гормонов и рецепторов в опухоли и ее перифокальной зоне при различных процессах у самок мышей

Показатели	Опухоль		Перифокальная зона	
	LLC	СД + LLC	LLC	СД + LLC
E1 (пг/тк)	47,7 ± 2,39**	101,8 ± 2,3*	517,0 ± 2,8	97,0 ± 2,14*
E2 (пг/г тк)	62,3 ± 1,37**	84,7 ± 2,62***	127,3 ± 1,44	55,5 ± 1,46*
Т общ. (нг/г тк)	0,21 ± 0,02**	0,7 ± 0,06***	1,0 ± 0,076	0,2 ± 0,01*
P4 (нг/г тк)	1,5 ± 0,064**	5,0 ± 0,38***	3,7 ± 0,06	3,8 ± 0,177
ПРЛ (нг/г тк)	3,0 ± 0,306**	13,2 ± 0,28***	12,5 ± 0,42	34,9 ± 1,33*
REa (нг/г тк)	2,2 ± 0,099**	1,2 ± 0,11***	10,3 ± 0,33	6,6 ± 0,3*
REb (нг/г тк)	4,6 ± 0,05**	2,9 ± 0,25***	12,3 ± 0,4	7,4 ± 0,25*
RA (нг/г тк)	0,33 ± 0,008**	0,3 ± 0,0056**	2,5 ± 0,06	1,4 ± 0,10*
RP4 (нг/г тк)	0,33 ± 0,02**	0,21 ± 0,009***	3,7 ± 0,076	1,4 ± 0,11*

Примечание: статистически значимые различия по сравнению: * – с соответствующими образцами в контрольной группе;

** – с перифокальной зоной своей группы ($p < 0,05$).

ткани опухоли, растущей в самостоятельном варианте (табл. 3). При этом уровень этих гормонов в перифокальной зоне был ниже, чем в соответствующих образцах при самостоятельном росте карциномы Льюиса: E1 – в 5,3 раза и E2 – в 2,3 раза. Содержание Т в ткани опухоли при ее росте на фоне сахарного диабета оказалось в 3,3 раза выше, а в ее перифокальной зоне в 5 раз ниже по сравнению с аналогичными образцами группы контроля. В ткани опухоли, растущей на фоне сахарного диабета, повышенным был уровень Р4 и ПРЛ в 3,3 раза и 4,4 раза соответственно, в ткани ее перифокальной зоны повышенным был только уровень ПРЛ – в 2,8 раза, тогда как Р4 не имел значимых отличий от соответствующего региона при самостоятельном росте карциномы Льюиса.

Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона у самок основной группы было снижено в ткани опухоли и ее перифокальной зоны: REα – в 1,8 раза и 1,6 раза соответственно, REβ – в среднем в 1,6 раза и RP4 – в 1,5 и 2,6 раза соответственно относительно показателей у животных контрольной группы. Рецептор андрогенов в ткани опухоли не имел достоверных отличий между показателями на фоне сахарного диабета и без него, а в ткани перифокальной зоны опухоли у животных основной группы был снижен в 1,8 раза. Следует отметить, что, несмотря на снижение уровня рецепторов половых гормонов в ткани перифокальной зоны опухоли при сахарном диабете, показатели оставались значимо превышающими их уровень в ткани опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перед лицом продолжающейся эпидемии как ожирения, так и диабета существует большой интерес к пониманию влияния этих состояний на широкий спектр онкологических заболеваний. Известно, что СД связан с повышенным риском рака молочной железы, колоректального рака, рака эндометрия, поджелудочной железы, печени и мочевого пузыря, но не рака предстательной железы [11]. В нашем исследовании было показано, что у самцов мышей линии BALB/c Nude, в отличие от самок, удалось с помощью инъекций аллоксана вызвать СД в более поздние сроки и с более низкими показателями глюкозы крови. У самцов не получилось перевести карциному Льюиса ни в самостоятельном варианте, ни на фоне сахарного диабета, что мы связываем с защитной ролью именно гормонального

фона, в частности андрогенов.

В то же время было установлено, что на протяжении всего эксперимента у самок с ростом карциномы Льюиса на фоне СД уровень глюкозы в крови более чем в 4 раза превышал показатели у животных контрольной группы. При этом злокачественная опухоль на фоне СД развивалась гораздо быстрее, нежели в самостоятельном варианте, объемы опухолей нарастали стремительно, продолжительность жизни у самок была меньше. Экспериментальные исследования гестационного диабета показали, что в ответ на внутриутробную среду с высоким содержанием глюкозы плод претерпевает ряд адаптивных изменений, таких как ускорение катаболизма и утилизации глюкозы, что влияет на его рост и развитие [12]. Проводя некоторую параллель между ростом злокачественной опухоли и беременностью, когда как при физиологическом, так и при патологическом процессах происходит «охрана чужого в своем», можно предположить, что злокачественная опухоль, получая дополнительные ресурсы глюкозы, могла существенно ускорить свой пролиферативный потенциал.

Однако, растет понимание того, что прямой вклад глюкозы в метаболизм раковых клеток может быть больше, чем предполагал Варбург. Влияние СД на развитие рака связано со сложной биологией, включая не только резистентность к инсулину и повышенный уровень глюкозы, но также и воспаление, влияние на иммунитет и гормональный фон [11].

Половые гормоны естественным образом вырабатываются в организме и имеют фундаментальное значение для управления функциями как древнейшие ростовые факторы и как биоактивные вещества, способные оказывать геномное воздействие, связываясь непосредственно с ядерными рецепторами. Также стероидные гормоны могут выполнять негеномные функции, связываясь с плазматической мембраной, или вблизи нее, вызывая быстрые изменения в клеточной физиологии [13]. Их производство тонко регулируется, потому что даже небольшое изменение их количества может стать причиной серьезных последствий для всего организма [14]. Среди множества функций, выполняемых гормонами, некоторые также связаны с пролиферацией клеток и могут влиять на развитие рака [15].

В нашем исследовании было установлено, что образцы опухоли у животных основной группы содержали гораздо более высокие концентрации всех стероидных гормонов – E2, E1, Т и Р4, а также пролак-

тина. Очевидно, что кроме высоких концентраций глюкозы для ускоренной пролиферации опухолевой ткани оказались необходимы и половые стероиды, а также пролактин, способный выступать и в роли фактора роста, гормона стресса и оказывать влияние на иммунитет подавляя выработку интерлейкина-6. При этом обращает на себя внимание тот факт, что если у животных контрольной группы более высокое содержание половых стероидов обнаруживалось в перифокальной зоне, то у животных основной группы напротив, непосредственно в неоплазме.

Тот факт, что нами было обнаружено повышение локального содержания половых гормонов у самок основной группы не является неожиданным. Известно, что уровни эстрадиола у менопаузальных женщин с СД-2 были повышены, что позволяет предположить, что избыток эстрогена также мог играть роль в риске развития инсулинорезистентности. Связь между избытком тестостерона и диабетом у женщин известна уже почти столетие. У женщин в постменопаузе более высокие уровни эстрадиола и тестостерона в плазме были связаны с повышенным риском развития сахарного диабета [16]. У женщин гиперандрогенные состояния, такие как синдром поликистозных яичников, связаны с резистентностью к инсулину, непереносимостью глюкозы и последующим сахарным диабетом. Высокие уровни тестостерона вызывают резистентность к инсулину за счет снижения стимулированного инсулином усвоения глюкозы у здоровых женщин в пре- и постменопаузе [17; 18]. Т.е. инсулинорезистентность имеет выраженную связь с гормональным фоном.

Известно, что рецепторы половых гормонов, такие как рецепторы андрогенов (RA), рецепторы эстрогенов (RE) (например, RE α , RE β) и рецепторы прогестерона (RP) представляют собой группу стероидных рецепторов, которые активируются при связывании лигандов, андрогенов, эстрогенов и прогестагенов соответственно. Недавние результаты указывают на жизненно важную роль сигналов рецепторов половых гормонов в патогенезе уротелиального рака, что может быть основной причиной половых различий при раке мочевого пузыря. В частности, активация RA была вовлечена

в уротелиальный онкогенез, тогда как существуют противоречивые результаты относительно эффектов эстрогена, которые могут зависеть от функциональной активности ER α по сравнению с RE β в злокачественных клетках [19].

Известно также, что RE α , RE β и RA являются важными рецепторами, участвующими в метаболизме глюкозы в периферических тканях. Они способствуют гомеостазу глюкозы и энергии при связывании андрогенов/эстрогенов в этих тканях за счет снижения липогенеза и увеличения секреции и чувствительности к инсулину [20].

Интересным оказалось более низкое содержание рецепторов стероидных гормонов как в образцах опухоли, так и в перифокальной зоне у самок основной группы, по сравнению с контрольной, несмотря на повышение концентраций половых стероидов. Это можно связать, с одной стороны, с преобладанием быстрых негеномных реакций половых стероидов, которые стимулируют пролиферацию тканей, а с другой стороны – с уходом опухоли от организменного контроля со стороны регулирующих органов. Так, известно, что трижды-негативный рак молочной железы, характеризующийся полным отсутствием в ткани опухоли рецепторов стероидных гормонов, является более агрессивным биологическим подтипом, в отличие от люминального А РМЖ [21; 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что рост карциномы Льюиса на фоне индуцированного аллоксаном сахарного диабета оказался возможным только у самок мышей линии BALB/c Nude и характеризовался большим средним объемом опухолей на протяжении всего эксперимента и сокращением продолжительности жизни животных. При этом, опухоли у самок с развитием злокачественного процесса на фоне СД, хотя были более насыщены половыми стероидами, оказались обеднены рецепторами стероидных гормонов, что, вероятно, способствовало возможности избежать регуляторных сигналов организма.

Список источников

1. Subramanian M, Wojtusciszyn A, Favre L, Boughorbel S, Shan J, Letaief KB, et al. Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. J Transl Med. 2020 Dec 9;18(1):472. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02658-5>

2. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. и др. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2018;2(198):106–116.
3. Panigrahi G, Ambs S. How Comorbidities Shape Cancer Biology and Survival. *Trends Cancer*. 2021;7(6):488-495. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.12.010>
4. Godongwana M, De Wet-Billings N, Milovanovic M. The comorbidity of HIV, hypertension and diabetes: a qualitative study exploring the challenges faced by healthcare providers and patients in selected urban and rural health facilities where the ICDM model is implemented in South Africa. *BMC Health Serv Res*. 2021 Jul 3;21(1):647. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06670-3>
5. Cuadros DF, Li J, Musuka G, Awad SF. Spatial epidemiology of diabetes: Methods and insights. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):1042–1056. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.1042>
6. Scherübl H. Typ-2-Diabetes-mellitus und Krebsrisiko [Type-2-diabetes and cancer risk]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146(18):1218–1225. <https://doi.org/10.1055/a-1529-4521>
7. Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. *Cancers*. 2019;11(9):1402. <https://doi.org/10.3390/cancers11091402>
8. Zylla D, Gilmore G, Eklund J, Richter S, Carlson A. Impact of diabetes and hyperglycemia on health care utilization, infection risk, and survival in patients with cancer receiving glucocorticoids with chemotherapy. *J Diabetes Complicat*. 2019;33(4):335–339. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.12.012>
9. Supabphol S, Seubwai W, Wongkham S, Saengboonmee C. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(9):1175–1193. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02096-w>
10. Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К., Андропова Н. В., Гарин А. М. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012, 642–657.
11. Goodwin PJ. Diabetes and Cancer: Unraveling the Complexity. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(4):347–348. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa142>
12. Zhou Y, Zhao R, Lyu Y, Shi H, Ye W, Tan Y, et al. Serum and Amniotic Fluid Metabolic Profile Changes in Response to Gestational Diabetes Mellitus and the Association with Maternal-Fetal Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(10):3644. <https://doi.org/10.3390/nu13103644>
13. Masi M, Racchi M, Travelli C, Corsini E, Buoso E. Molecular Characterization of Membrane Steroid Receptors in Hormone-Sensitive Cancers. *Cells*. 2021;10(11):2999. <https://doi.org/10.3390/cells10112999>
14. Contaldo M, Boccellino M, Zannini G, Romano A, Sciarra A, Sacco A, et al. Sex Hormones and Inflammation Role in Oral Cancer Progression: A Molecular and Biological Point of View. *J Oncol*. 2020 Jun 27;2020:9587971. <https://doi.org/10.1155/2020/9587971>
15. Boccellino M, Di Stasio D, Dipalma G, Cantore S, Ambrosio P, Coppola M, et al. Steroids and growth factors in oral squamous cell carcinoma: useful source of dental-derived stem cells to develop a steroidogenic model in new clinical strategies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Oct;23(20):8730–8740.
16. Isa MA, Majumdar RS, Haider S. In silico identification of potential inhibitors against shikimate dehydrogenase through virtual screening and toxicity studies for the treatment of tuberculosis. *Int Microbiol*. 2019 Mar;22(1):7–17. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0021-2>
17. He D, Huang JH, Zhang ZY, Du Q, Peng WJ, Yu R, et al. A network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of Liu Wei Di Huang pill in treating type 2 diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Nov 28;13:3989–4005. <https://doi.org/10.2147/dddt.s216644>
18. Piao L, Chen Z, Li Q, Liu R, Song W, Kong R, Chang S. Molecular Dynamics Simulations of Wild Type and Mutants of SAPAP in Complexed with Shank3. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):224. <https://doi.org/10.3390/ijms20010224>
19. Ide H, Miyamoto H. The Role of Steroid Hormone Receptors in Urothelial Tumorigenesis. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 4;12(8):2155. <https://doi.org/10.3390/cancers12082155>
20. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(4):713–719. <https://doi.org/10.1002/oby.21033>
21. Sharma P. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016 Sep;21(9):1050–1062. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067>
22. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer – expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(2):91–113. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00565-2>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Трепитакки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – разработка дизайна исследования, планирование работы, анализ рукописи;

Бандовкина В. А. – получение данных, анализ результатов, написание текста рукописи;

Каплиева И. В. – получение данных, анализ результатов, анализ рукописи;

Шихлярова А. И. – анализ результатов, морфологические исследования, подготовка рукописи;

Сурикова Е. И. – получение данных, статистический анализ результатов;

Нескубина И. В. – обзор публикаций по теме исследования;

Погорелова Ю. А. – работа с экспериментальными животными, анализ данных, работа с ИФА;

Трепитакки Л. К. – работа с экспериментальными животными, анализ данных, обзор публикаций;

Черярина Н. Д. – работа с РИА, анализ рукописи.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

ПОКАЗАТЕЛИ СЕМЕЙСТВА ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ТКАНИ ЛЕГКОГО БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина[✉], Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова, Ю. Н. Лазутин, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, О. Н. Статешный

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить содержание IGF и их белков-переносчиков в тканях легкого больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19.

Пациенты и методы. В исследование включены 60 больных с гистологически подтвержденным НМРЛ стадии T₁₋₃N₀M₀, проходивших лечение в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2020 по 2021 гг. В контрольную группу вошли 30 больных раком легкого с бессимптомными или легкими случаями COVID-19 (15 мужчин и 15 женщин), в основную группу – 30 больных (15 мужчин и 15 женщин), перенесших болезнь в тяжелой или среднетяжелой форме. Средний возраст больных составил 59,11 ± 2,89 года, значимых отличий между контрольной и основной группами не отмечали. Перед началом исследования от участников было получено письменное информированное согласие, одобренное советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Количественную оценку содержания в ткани опухоли, перифокальной зоне и линии резекции IGF-I, IGF-II и IGFBP-1,2,3 выполняли методом иммуноферментного анализа (ИФА методом (Mediagnost, Германия)). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10, значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

Результаты. У больных основной группы, по сравнению с контрольной группой, вне зависимости от пола, в образцах опухоли и линии резекции уровень IGF-I и IGF-II был выше в среднем в 1,5–2,2 раза, а IGFBP-1 в опухоли был ниже в 1,3 раза у мужчин и в 5 раз у женщин. Соотношение IGF и IGFBP-1-3 у больных контрольной группы в ткани перифокальной зоны изменялись в сторону показателей ткани опухоли. В основной группе у мужчин IGF/IGFBP-1-3 оказались ниже или не отличались от условно интактной ткани, а у женщин повышались, как и в ткани опухоли.

Заключение. Повышение соотношения IGF и белков-переносчиков в ткани опухоли больных основной группы свидетельствовало об избыточном накоплении в ней IGF, что может способствовать более агрессивному росту злокачественной опухоли. Наиболее выраженные нарушения в системе инсулиноподобных факторов роста мы обнаружили в ткани опухоли и интактного легкого больных, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, COVID-19, IGF-I, IGF-II, IGFBP

Для корреспонденции:

Бандовкина Валерия Ахтияровна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 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: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 6 от 17.02.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н. Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1):23-33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>, <https://elibrary.ru/gwlsqd>

Статья поступила в редакцию 19.08.2022; одобрена после рецензирования 09.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., 2023

INDICES OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS FAMILY IN THE LUNG TISSUE OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER COVID-19 OF VARIOUS SEVERITY

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, V. A. Bandovkina[✉], N. D. Cheryarina, Yu. A. Pogorelova, Yu. N. Lazutin, A. G. Milakin, I. A. Leyman, O. N. Stateshny

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. An analysis of levels of IGF and their carrying proteins in lung tissues of cancer patients depending on the severity of the previous COVID-19 infection.

Patients and methods. The study included 60 patients with histologically verified non-small cell lung cancer (NSCLC) $T_{1-3}N_xM_0$ receiving treatment at the Thoracic Department, National Medical Research Centre for Oncology, in 2020–2021. The control group included 30 NSCLC patients after asymptomatic or mild COVID-19 disease (15 males and 15 females); the main group included 30 (15 men and 15 women) patients after severe or moderate to severe COVID-19 infection. The mean age of patients was 59.11 ± 2.89 years; no significant differences were noted between the control and main groups. All participants gave their informed consent prior to the study approved by the Ethics Committee of National Medical Research Centre for Oncology. Qualitative assessment of IGF-I, IGF-II and IGFBP-1,2,3 levels in the tissues of the tumor, peritumoral area and resection line were measured by ELISA (Mediagnost, Germany). The statistical analysis was performed in the Statistica 10 program, the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Regardless of the gender, levels of IGF-I and IGF-II in tumor and resection line samples in patients of the main group were higher than in the control group on average by 1.5–2.2 times, and IGFBP-1 in the tumor was lower by 1.3 times in men and by 5 times in women. The ratio of IGF and IGFBP-1-3 in patients of the control group in perifocal tissues changed towards the parameters in the tumor tissue. IGF/IGFBP-1-3 in men of the main group were lower or did not differ from the indices in the intact tissue, while in women they increased, similarly to the tumor tissue.

Conclusion. An increase in the ratio of IGF and carrier proteins in the tumor tissue of patients in the main group indicated an excessive accumulation of IGF in it, which may contribute to more aggressive growth of malignant tumors. The most pronounced disorders in the system of insulin-like growth factors were found in the tissues of the tumor and intact lung of patients with previous severe and moderate to severe COVID-19.

Keywords:
non-small cell lung cancer, COVID-19, IGF-I, IGF-II, IGFBP

For correspondence:

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

The work followed the ethical principles set forth by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013). The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 6 of 02/17/2022). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kharagezov D. A., Bandovkina V. A., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Lazutin Yu. N., Milakin A. G., Leyman I. A., Stateshny O. N. Indices of insulin-like growth factors family in the lung tissue of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of various severity. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 23-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>, <https://elibrary.ru/gwlsqd>

The article was submitted 19.08.2022; approved after reviewing 09.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. новая коронавирусная инфекция (COVID-19) молниеносно распространилась по миру, вызвала более 105 миллионов случаев заболевания и более 2,3 миллиона смертей [1]. Разрушение клеток легких, вызванное инфекцией COVID-19, запускает локальный иммунный ответ, рекрутируя макрофаги и моноциты, высвобождая хемокины и провоспалительные цитокины, тем самым запуская адаптивные иммунные ответы Т- и В-лимфоцитов [2]. У большинства пациентов с COVID-19 рекрутированные клетки очищают легкие от инфекции, затем иммунный ответ снижается, и больные переносят заболевание бессимптомно или в легкой форме, не требующей госпитализации. Напротив, некоторые пациенты имеют тяжелое течение заболевания и даже погибают. При этом часто ухудшение состояния связано с необузданным воспалительным повреждением, вызванным цитокиновым штормом, неконтролируемым иммунным ответом, ведущим к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [3; 4]. Кроме того, имеются данные о том, что у пациентов, перенесших COVID-19 с тяжелым течением, наблюдается значительный транскрипционный сдвиг, включая гены семейства рецепторов G-связанных белков, *DNAJB1*, *IGF*, *EGFR* и *HDGF*, который может привести к ремоделированию тканей, митохондриальной дисфункции, серьезным системным нарушениям [1; 2].

Среди всех видов рака во время пандемии больные раком легкого представляют особый интерес, поскольку легкие являются органами, наиболее вовлеченными в начальный очаг инфекции, с высоким риском пневмонии и, в тяжелых случаях ОРДС, часто с необратимым рубцеванием легочной ткани и респираторными проблемами, сохраняющимися в значительной степени после выздоровления [2; 4]. Фактически, рак легкого является одним из наиболее частых видов рака среди больных COVID-19, благодаря местному нарушению иммунитета [5; 6].

Известно, что нейроэндокринная система играет важную роль в регуляции иммунных реакций [7]. Стероидные и пептидные гормоны, факторы роста, включая инсулиноподобные факторы, синтезируются и секретируются различными иммунными клетками, и способны модулировать гуморальный и клеточный иммунный ответ путем стимуляции и пролиферации иммунокомпетентных клеток [8].

Определение важной роли компонентов семейства инсулиноподобных факторов роста (IGF) в канцерогенезе ряда опухолей, включая рак легкого, основано на многочисленных эпидемиологических и доклинических исследованиях, экспериментах *in vivo* и *in vitro* и попытках применения препаратов, влияющих на ось IGF [9; 10]. Известно, что при раке легкого изменяется копияность генов, ответственных за регуляцию апоптоза, пролиферацию, репарацию ДНК, а также экспрессию ряда факторов роста [11].

Предыдущие исследования подтвердили активность IGF в легочной ткани. Другими словами, передача сигналов IGF играет существенную роль в патологии легких. Нарушение регуляции оси IGF было продемонстрировано на всех стадиях канцерогенеза легких, начиная от диспластических поражений бронхиального эпителия и заканчивая запущенными формами рака. Кроме того, показано, что IGF-I вовлечен в различные заболевания, включая нарушения обмена веществ, врожденные нарушения, воспаление, фиброз, рак, острое повреждение легких и ОРДС. Дополнительные исследования показали, что высокая экспрессия IGF-I и IGF-II, а также aberrации IGFBP-3 связаны с плохим прогнозом, метастазами и прогрессированием злокачественных заболеваний [11; 12]. IGF-I является биомаркером у пациентов с повреждением легких, вызванным гипероксией. Уровни IGF-I повышены в образцах биопсии легких при ОРДС по сравнению с таковыми у здоровых людей [11]. Было обнаружено, что сывороточные уровни IGF-I и белка, связывающего фактор роста-3 (IGFBP-3), повышены у пациентов с ранним респираторным дистресс-синдромом, когда происходит повреждение клеток эпителия и их смерть. Однако их уровень был низким на поздних стадиях ОРДС [13]. В проспективном исследовании случай-контроль было показано, что исходные уровни IGF-I и IGFBP-3 в плазме были значительно ниже в случаях ОРДС, чем в контроле [14]. Среди случаев ОРДС уровни IGF-I и IGFBP-3 были ниже у пациентов, которые не выжили, чем у выживших, и обе группы были отрицательно связаны с риском 60-дневной смертности [14].

Хотя роль IGF-I при COVID-19 до конца не определена, известно, что он модулирует опосредованное гриппом А поражение легких у крыс [15]. Повышенные концентрации воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-α, рассматриваются в качестве одной из основных причин ОРДС у пациентов, инфицированных COVID-19. Поэтому эффективное

подавление цитокинового шторма важно для предотвращения ухудшения состояния и снижения смертности от COVID-19 [3]. Предполагается, что больные раком легких подвержены более высокому риску этой тяжелой формы COVID-19 [5; 6]. Недавние исследования показали, что уровень смертности больных раком легких выше, чем у населения в целом при заражении COVID-19 [16].

Правильность назначения лечения у больных немелкоклеточным раком легкого зависит от точной гистологической классификации опухоли, анализа специфических маркеров и генетических мутаций, что позволяет выбирать наиболее эффективный индивидуальный метод терапии, исключая применение эмпирического лечения и связанного с ним риска побочных явлений [11; 12].

Учитывая роль системы IGF в развитии легких и ее участие в иммунных реакциях, оценка уровней IGF и связывающих их белков может дополнительно пролить свет на механизмы, лежащие в основе патогенеза рака легкого на фоне COVID-19.

Цель исследования: изучение системы инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в тканях легкого больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Перед началом исследования от участников было получено устное и письменное информированное согласие, одобренное советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В исследование были включены мужчины и женщины (всего – 60 человек) с гистологически или цитологически подтвержденной стадией $T_{1-3}N_xM_0$ НМРЛ, рабочим статусом ECOG (PS) ≤ 2 , адекватной функцией органов на основании стандартных лабораторных тестов, включая общий анализ крови, биохимию сыворотки и коагулограмму. Основными критериями исключения были предшествующее лечение НМРЛ, сахарного диабета II типа, поскольку это могло повлиять на уровни IGF, и другие сопутствующие новообразования за последние пять лет, за исключением немеланомных карцином кожи. Стадию определяли по классификации TNM. Поэтапное обследование включало компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, брюшной полости и головного мозга. Сканирование костей было выполнено на основании симптомов. Все больные были обследованы до начала лечения.

В контрольную группу вошли 30 больных раком легкого с бессимптомными или легкими случаями COVID-19 (15 мужчин и 15 женщин), в основную группу – 30 больных (15 мужчин и 15 женщин), перенесших болезнь в тяжелой или среднетяжелой форме. Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,89$ года, значимых отличий между контрольной и основной группами не отмечали.

Согласно рекомендациям, ПЦР мазок из носоглотки на COVID-19 был получен у всех пациентов. Критерии отбора включали пациентов обоего пола, возраст – старше 18 лет, отсутствие наркотической или алкогольной зависимости. Кроме того, были исключены пациенты с известным предшествующим воспалительным состоянием. Достоверных различий между группами по половому признаку не было.

Количественную оценку содержания IGF-I, IGF-II и IGFBP-1,2,3 выполняли ИФА методом (Mediagnost, Германия).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10. Нормальность оценивали с помощью методов Колмогорова–Смирнова, различия между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прежде всего, представляло интерес изучение ткани легкого не затронутого злокачественным процессом – условно интактная ткань (линия резекции). Результаты представлены в таблице 1. В контрольной группе имели место различия в содержании некоторых факторов системы IGF в интактной ткани легкого между мужчинами и женщинами. Так у мужчин был в 2,6 раза выше уровень IGF-I, в 2 раза выше уровень IGFBP-1, а у женщин выше в 1,4 раза был уровень IGF-II. Разницы в содержании IGFBP-2 и IGFBP-3 обнаружено не было.

В интактной ткани легкого больных основной группы найдено статистически значимое увеличение относительно показателей в контрольной группе уровня IGF-I и IGF-II: у мужчин – в 1,6 раза и 1,8 раза соответственно, у женщин – в 2,2 раза и 1,8 раза соответственно. При этом сохранялось более высокое содержание у мужчин IGF-I, а у женщин – IGF-II. Из изученных белков-переносчиков

отличие между контрольной и основной группами найдено только для IGFBP-2: увеличение в 1,3 раза у мужчин и в 1,9 раза у женщин.

Далее была изучена ткань опухоли. Установлено, что в ткани опухоли контрольной группы мужчин и женщин уровень IGF-I был выше показателей в соответствующей условно интактной ткани в 1,5 раза и 1,9 раза соответственно, а IGF-II – в 1,5 раза и 2,1 раза соответственно. Сниженным оказался уровень белков-переносчиков: IGFBP-1 в 1,75 раза у мужчин, IGFBP-2 – в 1,4 раза у мужчин и в 2,2 раза у женщин и IGFBP-3 в 1,6 раза у мужчин и в 6,4 раза у женщин.

В ткани опухоли основной группы также найдено повышение уровня IGF-I у мужчин и женщин относительно соответствующей интактной ткани в 1,6 раза и 1,3 раза соответственно, IGF-II – в 1,6 раза и 2 раза соответственно. Уровень IGFBP-1 у мужчин был ниже в 2 раза относительно соответствующей интактной ткани, у женщин – в 6 раз. Уровень IGFBP-2 был ниже только у женщин в 3,3 раза, а IGFBP-3 и у мужчин в 1,7 раза, и у женщин в 4,4 раза. При этом также сохранялось более высокое содержание у мужчин IGF-I, а у женщин – IGF-II.

Оказалось, что в образцах опухоли у мужчин основной группы уровень IGF-I и IGF-II был выше, чем в контрольной группе в 1,7 раза и в 2 раза соответственно, на фоне повышенного в 2,1 раза IGFBP-2 и отсутствия значимых изменений уровней других связывающих белков, тогда как у женщин основной группы в образцах опухоли, по сравнению с контрольной, оказался повышенным уровень IGF-I и IGF-II в 1,5 раза и в 1,7 раза соответственно, но снижен IGFBP-1 в 5 раз.

Перифокальная зона опухоли (п/з) – это своеобразная буферная область между опухолью и условно непораженной тканью легкого. Создается впечатление, что отдельные абсолютные показатели семейства инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в ткани перифокальной зоны у больных обоего пола контрольной и основной групп более приближены к значениям в ткани опухоли, чем в линии резекции. Так, у пациентов обоего пола контрольной группы уровень IGF-I и IGF-II в перифокальной зоне был выше в среднем в 1,3–1,7 раза, по сравнению с условно интактной тканью; по сравнению с показателями в опухоли не имели значимых отличий у мужчин, а у женщин IGF-II оказался ниже в 1,4 раза. Содержание белков переносчиков в перифокальной зоне у мужчин контрольной группы оказалось ниже в среднем в 1,6 раза чем в линии

резекции, у женщин IGFBP-2 и IGFBP-3 были ниже в 1,4 раза и в 6,9 раза соответственно, но при этом все показатели белков переносчиков значимо не отличались от опухоли и только IGFBP-2 у женщин был выше в 1,5 раза. У больных основной группы ситуация оказалась иной: у мужчин в п/з уровень IGF-II и IGFBP-1 оказался выше чем в линии резекции, но ниже IGF-II и выше IGFBP-1, чем в опухоли, тогда как показатели IGF-I и остальных белков переносчиков у мужчин основной группы не отличались от линии резекции. У женщин основной группы в п/з содержание IGF-II было ниже, чем в линии резекции и опухоли, все белки-переносчики оказались в большем количестве в линии резекции, а IGF-I не имел значимых отличий от показателей в условно интактной ткани и в опухоли.

Особый интерес представляло соотношение IGF к белкам переносчикам, с одной стороны демонстрирующее биологическую доступность изучаемых факторов роста, а с другой стороны указывающее на возможные превалирующие биологические эффекты IGFBP (табл. 2).

При изучении показателей соотношения инсулиноподобных факторов роста и белков-переносчиков в интактной ткани всех больных раком легкого были найдены половые отличия. Так, показатели IGF-I/IGFBP-2 и IGF-I/IGFBP-3 у женщин были ниже, чем у мужчин в контрольной группе в 2,3 раза и 4 раза соответственно, а в основной группе в среднем в 2,3 раза, IGF-II/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-2, напротив, выше: в контрольной группе в 2,7 раза и 1,6 раза соответственно, в основной группе IGF-II/IGFBP-1 выше в 1,8 раза; тогда как IGF-I/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-3 не имели достоверных отличий в контрольной группе и IGF-I/IGFBP-1, IGF-II/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-3 – в основной группе.

Вместе с тем, большинство рассчитанных коэффициентов в интактной ткани, за исключением IGF-I/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-2, были выше у больных основной группы по сравнению с контрольной. Так, в интактной ткани мужчин основной группы, уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-3 был выше относительно показателей в соответствующей контрольной группе в среднем в 1,9 раза. В интактной ткани женщин уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-3 был выше относительно показателей в соответствующей контрольной группе в 1,7–3,3 раза.

Очевидно, что в ткани опухоли также возникал диссонанс между уровнем IGF и белками-перено-

счиками, так как в образцах опухоли содержание факторов роста повышалось, а белков, за редким исключением (IGFBP-2 у мужчин основной группы и IGFBP-1 у женщин контрольной группы), напротив, снижалось. Причем это касалось ткани опухоли больных обеих групп. В ткани опухоли больных мужчин и женщин контрольной группы все изученные

коэффициенты значимо превосходили аналогичные значения в соответствующих интактных тканях. У мужчин уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-2, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1, IGF-II/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-3 был выше более чем в 2 раза, у женщин – в 1,8 раза, 4,6 раза, 15 раза, 1,9 раза, 5 раза и 14,3 раза соответственно. При этом в ткани опухоли женщин кон-

Таблица 1. Содержание инсулиноподобных факторов роста и их белков переносчиков в тканях легкого больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Группы	Пол	IGF-I нг/г тк	IGF-II нг/г тк	IGFBP-1 нг/г тк	IGFBP-2 нг/г тк	IGFBP-3 нг/г тк
Ткань линии резекции						
Контрольная	Мужчины	9,6 ± 0,75 $p^1 = 0,0000$	6,7 ± 0,57 $p^1 = 0,0000$	0,35 ± 0,04 $p^1 = 0,0000$	22,8 ± 1,28	226,9 ± 14,8
	Женщины	3,7 ± 0,31	9,4 ± 0,83	0,18 ± 0,02	20,3 ± 1,78	296,7 ± 21,3
Основная	Мужчины	14,9 ± 1,18 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	11,8 ± 1,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,3 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	30,4 ± 2,3 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	204,4 ± 15,8 $p^1 = 0,0000$
	Женщины	8,3 ± 0,64 $p^2 = 0,0000$	16,7 ± 1,3 $p^2 = 0,0000$	0,24 ± 0,02	39,3 ± 2,5 $p^2 = 0,0000$	255,8 ± 19,4
Ткань опухоли						
Контрольная	Мужчины	14,1 ± 1,8 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	9,8 ± 1,9 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,2 ± 0,03 $p^3 = 0,0000$	16,1 ± 1,5 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	142,2 ± 30,7 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	7,1 ± 1,3 $p^3 = 0,0000$	19,7 ± 1,4 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,2 ± 0,03	9,3 ± 2,6 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	46,2 ± 2,5 $p^3 = 0,0000$
Основная	Мужчины	24,4 ± 3,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	19,3 ± 2,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,15 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	33,1 ± 2,6 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	123,4 ± 9,2 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
	Женщины	10,7 ± 1,6 $p^3 = 0,0000$	33,3 ± 2,5 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,04 ± 0,01 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	11,8 ± 1,5 $p^3 = 0,0000$	58,7 ± 5,0 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
Ткань перифокальной зоны						
Контрольная	Мужчины	12,0 ± 0,94 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	8,6 ± 0,65 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,2 ± 0,03 $p^3 = 0,0000$	16,6 ± 1,2 $p^3 = 0,0000$	135,3 ± 10,0 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	6,3 ± 0,65 $p^3 = 0,0000$	14,6 ± 1,1 $p^3 = 0,0000$	0,17 ± 0,02	14,2 ± 1,2 $p^3 = 0,0000$	43,3 ± 3,5 $p^3 = 0,0000$
Основная	Мужчины	12,3 ± 1,0	16,8 ± 1,3 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,41 ± 0,03 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	34,5 ± 2,7 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	261,3 ± 21,0 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$
	Женщины	10,3 ± 0,88 $p^2 = 0,0000$	11,5 ± 1,0 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,08 ± 0,009 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	14,2 ± 1,2 $p^3 = 0,0000$	77,9 ± 5,9 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к показателю у женщин в соответствующей группе; ² – к соответствующему показателю в контрольной группе; ³ – к соответствующему показателю в ткани линии резекции; ⁴ – к соответствующему показателю в ткани перифокальной зоны; г тк – грамм ткани.

трольной группы практически все показатели превосходили аналогичные значения в ткани мужчин.

Такая же картина наблюдалась и в ткани опухоли мужчин и женщин основной группы. У мужчин

уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-2, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1, IGF-II/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-3 был выше в среднем в 1,5–3,3 раза; у женщин значения и разброс оказался шире: в 7,6 раза, 4,3 раза,

Таблица 2. Коэффициенты соотношения инсулиноподобных факторов роста к белкам переносчикам в тканях легкого у больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Группы	Пол	IGF-I/ IGFBP-1	IGF-I/ IGFBP-2	IGF-I/ IGFBP-3	IGF-II/ IGFBP-1	IGF-II/ IGFBP-2	IGF-II/ IGFBP-3
Ткань линии резекции							
Контрольная	Мужчины	28,0 ± 5,4	0,42 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	0,04 ± 0,006 $p^1 = 0,0000$	19,6 ± 4,0 $p^1 = 0,0000$	0,29 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	0,03 ± 0,004
	Женщины	20,7 ± 1,4	0,18 ± 0,009	0,01 ± 0,0007	52,5 ± 3,7	0,46 ± 0,04	0,03 ± 0,001
Основная	Мужчины	49,9 ± 5,7 $p^2 = 0,0000$	0,49 ± 0,07 $p^1 = 0,0000$	0,07 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	39,7 ± 6,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,39 ± 0,05	0,06 ± 0,009 $p^2 = 0,0000$
	Женщины	35,0 ± 5,5 $p^2 = 0,0000$	0,21 ± 0,03	0,03 ± 0,001 $p^2 = 0,0000$	69,7 ± 3,4 $p^2 = 0,0000$	0,43 ± 0,03	0,07 ± 0,01 $p^2 = 0,0000$
Ткань опухоли							
Контрольная	Мужчины	70,6 ± 11,4 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,88 ± 0,16 $p^3 = 0,0000$	0,11 ± 0,04 $p^1 = 0,0003$ $p^3 = 0,0000$	49,4 ± 8,5 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,61 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,07 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	36,4 ± 9,4 $p^3 = 0,0000$	0,82 ± 0,28 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,15 ± 0,03 $p^3 = 0,0000$	100,0 ± 13,9 $p^3 = 0,0000$	2,3 ± 0,7 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,43 ± 0,04 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
Основная	Мужчины	165,8 ± 38,0 $p^1 = 0,0006$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,74 ± 0,07 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,2 ± 0,03 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	128,7 ± 9,6 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,58 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0062$	0,16 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
	Женщины	267,5 ± 34,8 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,91 ± 0,11 $p^3 = 0,0000$	0,18 ± 0,04 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	832,5 ± 94,1 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	2,9 ± 0,6 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,57 ± 0,02 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
Ткань перифокальной зоны							
Контрольная	Мужчины	61,4 ± 11,9 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,73 ± 0,11 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,09 ± 0,004 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	43,9 ± 7,9 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,52 ± 0,07 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,06 ± 0,004 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	37,8 ± 7,1 $p^3 = 0,0000$	0,45 ± 0,08 $p^3 = 0,0000$	0,15 ± 0,02 $p^3 = 0,0000$	87,1 ± 13,2 $p^3 = 0,0000$	1,03 ± 0,08 $p^3 = 0,0000$	0,34 ± 0,05 $p^3 = 0,0000$
Основная	Мужчины	30,6 ± 4,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,36 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,05 ± 0,003 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	41,4 ± 1,8 $p^1 = 0,0000$	0,49 ± 0,08 $p^1 = 0,0000$	0,07 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$
	Женщины	130,5 ± 19,3 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,73 ± 0,12 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,13 ± 0,009 $p^3 = 0,0000$	145,4 ± 19,7 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,82 ± 0,13 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,15 ± 0,01 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к показателю у женщин в соответствующей группе; ² – к соответствующему показателю в контрольной группе; ³ – к соответствующему показателю в ткани линии резекции; ⁴ – к соответствующему показателю в ткани перифокальной зоны; г тк – грамм ткани.

6 раз, 12 раз, 6,7 раза и 8,1 раза соответственно. При этом в ткани опухоли женщин основной группы практически все показатели (за исключением IGF-I/IGFBP-3) превосходили аналогичные значения в ткани мужчин.

В ткани перифокальной зоны также изменялся баланс между факторами роста и их белками-переносчиками. У мужчин и женщин контрольной группы все коэффициенты соотношения факторов роста к белкам-переносчикам были выше, чем в линии резекции в среднем в 1,7–2,5 раза, только IGF-I/IGFBP-3 и IGF-II/IGFBP-3 у женщин в 15 раз и 11,3 раза соответственно, но при этом у мужчин все коэффициенты не имели значимых отличий от показателей в опухоли, тогда как у женщин за исключением IGF-I/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-2.

У мужчин основной группы в перифокальной зоне только коэффициенты соотношения первого инсулиноподобного фактора роста к белкам-переносчикам были ниже, чем в линии резекции: IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-2, IGF-I/IGFBP-3 в среднем в 1,5 раза, соотношения IGF-II к белкам-переносчикам не имели значимых отличий от показателей в линии резекции. По сравнению с опухолью у мужчин основной группы в перифокальной зоне все коэффициенты соотношения, за исключением IGF-II/IGFBP-2 оказались ниже: IGF-I/IGFBP-1 в 5,4 раза, IGF-I/IGFBP-2 в 2,1 раза, IGF-I/IGFBP-3 в 4 раза, IGF-II/IGFBP-1 в 3,1 раза и IGF-II/IGFBP-3 в 2,3 раза. У женщин основной группы все коэффициенты соотношения в перифокальной зоне оказались выше, чем в линии резекции в 1,9–4,3 раза, но ниже, чем в опухоли в 1,3–5,8 раза.

Оказалось, что у мужчин в основной группе только коэффициенты соотношения первого инсулиноподобного фактора роста к белкам-переносчикам были ниже, чем в группе контроля в среднем в 2 раза, тогда как соотношения IGF-II к белкам-переносчикам не имели значимых отличий. В перифокальной зоне у женщин основной группы, по сравнению с перифокальной зоной контрольной группы были выше IGF-I/IGFBP-1 в 3,5 раза, IGF-I/IGFBP-2 в 1,6 раза, а IGF-II/IGFBP-1 в 1,7 раза, но ниже IGF-II/IGFBP-2 в 1,3 раза и IGF-II/IGFBP-3 в 2,3 раза, только IGF-I/IGFBP-3 не имел значимых отличий.

То есть, при рассмотрении соотношения IGF и их белков-переносчиков у больных контрольной группы показатели в ткани перифокальной зоны оказались ближе к значениям в ткани опухоли. Другая тенденция отмечена в ткани перифокальной зоны

больных основной группы. Так, показатели соотношения IGF и белков-переносчиков у мужчин были ближе к показателям в условно интактной ткани, а у женщин – к значениям в ткани опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что передача сигналов IGF-оси имеет решающее значение для клеточного выживания, пролиферации, антиоксидантной функции и контроля повреждения и гибели клеток в различных органах и тканях, включая легкие [17; 18]. К семейству инсулиноподобных факторов роста принадлежат IGF-I, IGF-II, их рецепторы – IGF-IR и IGF-IIR и белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста – IGFBP-1-6 [19]. Исследования доказали роль передачи сигналов IGF в развитии легких, а также в воспалительных заболеваниях, раке и фиброзе [20; 21]. IGF-I и IGF-II вовлечены в различные физиологические и патофизиологические процессы, включая рост и развитие плода, нарушения обмена веществ, врожденные нарушения, воспаление, фиброз, рак, острое повреждение легких [9]. Также обнаружено, что IGF-II сверхэкспрессирован при некоторых типах рака, что способствует росту и выживанию опухоли. На тканевом уровне IGF-I и IGF-II в основном гиперэкспрессированы при различных типах рака и могут служить митогенным стимулом, паракринным или аутокринным образом, а нарушение регуляции IGF-оси продемонстрировано на всех стадиях канцерогенеза легких [22].

В своем исследовании Shin J. с соавторами (2022) показали, что инфекция COVID-19 нарушает сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста в респираторных, метаболических и эндокринных клетках и тканях [23], в результате чего выявляются нарушения врожденных иммунных функций, такие как хемотаксис нейтрофилов, функции фагоцитарных клеток и рекрутирование воспалительных макрофагов в тканях [24].

Оказалось, что даже условно интактная ткань легкого, взятая на линии резекции имела отличия по исследованным параметрам оси IGF у больных контрольной и основной групп, причем именно у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме в исследованной ткани уровень IGF-I и IGF-II оказался повышенным, а белки-переносчики при этом либо снижались, либо не изменяли свою концентрацию, за исключением IGFBP-2. Этот факт может свиде-

тельствовать о том, что у больных раком легкого под влиянием тяжело перенесенного заболевания COVID-19 меняется микроокружение опухоли. В частности, известно, что стойкое нерегулируемое воспаление в месте повреждения нарушает процесс регенерации и в конечном итоге приводит к формированию фиброза тканей и рубцов [25]. А обзорные исследования на людях, проведенные Shin с соавторами (2022), показали, что более высокая базальная экспрессия рецепторов инсулиноподобных факторов роста может быть связана с увеличением возраста легочной ткани у мужчин, а также с такими коморбидными заболеваниями, как ожирение и сахарный диабет 2-ого типа, которые являются хорошо установленными факторами риска тяжести и смертности COVID-19 [23]. Примечательно, что более высокая экспрессия рецепторов IGF и более низкая экспрессия медиаторов сигнального пути IGF/инсулина в значительной степени связаны с неблагоприятными критическими исходами у пациентов с COVID-19 и худшими молекулярными признаками заболевания, такими как повышенный уровень IL-1 и IL-6, повреждением и гибелью клеток [23].

Существует шесть известных типов IGFBP, из которых IGFBP-3 является наиболее исследованным. Одна из хорошо изученных ролей IGFBP включает доставку IGF к клеткам-мишеням в качестве его эндокринной функции. Кроме того, сообщалось о секреции IGFBP-3 в различных тканях, что свидетельствует о его паракринной или аутокринной функции, помимо эндокринной. Роль IGFBP, зависящая от инсулиноподобного фактора роста, включает облегченную доставку IGF к его рецепторам на клеточной поверхности и активацию связанного с ним нижестоящего сигнального каскада [26].

Обращает на себя внимание тот факт, что опухолевая ткань у больных раком легкого основной группы, вне зависимости от половой принадлежности содержала значимо более высокие концентрации IGF-I и IGF-II, но меньшие уровни связывающих белков IGFBP-1, по сравнению с показателями у мужчин и женщин контрольной группы. Это может быть связано с большей агрессивностью опухолевого про-

цесса у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, с поражением легочной ткани. Кроме того, имеются данные о том, что ткань рака легкого характеризуется повышенной локальной продукцией IGF-I, IGF-II и рецептора IGF-I (IGF-IR), но сниженной экспрессией IGFBP. Модулированная экспрессия этих молекул связана с агрессивным заболеванием, локальными метастазами в лимфатические узлы и плохими клиническими исходами [27]. Несколько ингибиторов IGF-IR находятся в стадии клинической разработки для лечения солидных опухолей, включая рак легких [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Указанные литературные данные согласуются с полученными нами результатами о повышении в ткани опухоли мужчин и женщин контрольной группы продукции IGF-I, IGF-II и снижении экспрессию IGF-связывающего белка-3. В дополнение к этому мы показали изменение уровня еще двух белков – переносчиков, носящее гендерный характер: в ткани опухоли мужчин была повышена экспрессия еще и IGFBP-1, и IGFBP-2, а в ткани опухоли женщин – IGFBP-2. Особенно наглядно нарушения в системе инсулиноподобных факторов отразились при изучении соотношения IGF и белков-переносчиков. Показанное нами в настоящем исследовании повышение соотношения IGF и белков-переносчиков в ткани опухоли может свидетельствовать об избыточном накоплении в ней IGF, что способствует росту и выживанию неоплазмы. Наиболее выраженные нарушения в системе инсулиноподобных факторов роста мы обнаружили в ткани опухоли и интактного легкого больных, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме. Учитывая, что IGF-I вовлечен в воспаление, фиброз, рак, острое повреждение легких и ОРДС, а также является биомаркером у пациентов с повреждением легких, вызванным гипероксией, можно рассматривать полученные результаты как реакцию ткани легкого больных на перенесенную инфекцию и ее интенсивную терапию.

Список источников

1. Hammoudeh A, Hammoudeh M, Bhamidimarri PM, Mahboub B, Halwani R, Hamid Q, et al. Insight into molecular mechanisms underlying hepatic dysfunction in severe COVID-19 patients using systems biology. *World J Gastroenterol*. 2021;27(21):2850–2870. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i21.2850>

2. Lemos AEG, Silva GR, Gimba ERP, Matos ADR. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. *Thorac Cancer*. 2021 Oct;12(20):2637–2647. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14067>
3. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
4. Ruggiero V, Aquino RP, Del Gaudio P, Campiglia P, Russo P. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary sequelae after COVID-19 Infection. *Pharmaceutics*. 2022 May 26;14(6):1135. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061135>
5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–337. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30096-6)
6. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1108–1110. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>
7. ThyagaRajan S, Priyanka HP. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Ann Neurosci*. 2012 Jan;19(1):40–46. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.180410>
8. Hazrati E, Gholami M, Farahani RH, Ghorban K, Ghayomzadeh M, Rouzbahani NH. The effect of IGF-1 plasma concentration on COVID-19 severity. *Microb Pathog*. 2022 Mar;164:105416. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105416>
9. Chen YM, Qi S, Perrino S, Hashimoto M, Brodt P. Targeting the IGF-Axis for Cancer Therapy: Development and Validation of an IGF-Trap as a Potential Drug. *Cells*. 2020 Apr 29;9(5):1098. <https://doi.org/10.3390/cells9051098>
10. Blyth AJ, Kirk NS, Forbes BE. Understanding IGF-II Action through insights into receptor binding and activation. *Cells*. 2020;9(10):2276. <https://doi.org/10.3390/cells9102276>
11. Krein PM, Sabatini PJB, Tinmouth W, Green FHY, Winston BW. Localization of insulin-like growth factor-I in lung tissues of patients with fibroproliferative acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.2201012>
12. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun;772:78–104. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.007>
13. Soliman AR, Sadek KM. Relation between insulin growth factor 1 and survival after SARS-CoV-2(COVID 19) infection in elderly kidney transplant recipients. *Ren Fail*. 2021 Dec;43(1):388–390. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2021.1886115>
14. Ahasic AM, Tejera P, Wei Y, Su L, Mantzoros CS, Bajwa EK, et al. Predictors of circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-binding protein-3 in critical illness. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2651–2659. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001314>
15. Li G, Zhou L, Zhang C, Shi Y, Dong D, Bai M, et al. Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Acute Inflammatory Lung Injury Mediated by Influenza Virus Infection. *Front Microbiol*. 2019 Nov 26;10:2541. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02541>
16. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1386–1396. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.007>
17. Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. *Front Cell Dev Biol*. 2020 May 5;8:286. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00286>
18. Munoz K, Wasnik S, Abdipour A, Bi H, Wilson SM, Tang X, et al. The Effects of Insulin-Like Growth Factor I and BTP-2 on Acute Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 May 15;22(10):5244. <https://doi.org/10.3390/ijms22105244>
19. Feizollahi P, Matin S, Roghani SA, Mostafaei S, Safarzadeh E, Taghadosi M. Evaluation serum levels of Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) and its association with clinical parameters in severe COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2022 Feb;30(1):199–205. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00908-6>
20. Mu M, Gao P, Yang Q, He J, Wu F, Han X, et al. Alveolar epithelial cells promote IGF-I production by alveolar macrophages through TGF- β to suppress endogenous inflammatory signals. *Front Immunol*. 2020 Jul 21;11:1585. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01585>
21. He J, Mu M, Wang H, Ma H, Tang X, Fang Q, et al. Upregulated IGF-I in the lungs of asthmatic mice originates from alveolar macrophages. *Mol Med Rep*. 2019 Feb;19(2):1266–1271. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9726>
22. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun;772:78–104. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.007>
23. Shin J, Toyoda S, Nishitani S, Onodera T, Fukuda S, Kita S, Fukuhara A, Shimomura I. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155236. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155236>

24. Kelesidis T, Mantzoros CS. Cross-talk between SARS-CoV-2 infection and the insulin/IGF signaling pathway: Implications for metabolic diseases in COVID-19 and for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Metabolism*. 2022 Jul 25;134:155267. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155267>
25. Fang J, Feng C, Chen W, Hou P, Liu Z, Zuo M, et al. Redressing the interactions between stem cells and immune system in tissue regeneration. *Biol Direct*. 2021 Oct 20;16(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13062-021-00306-6>
26. Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. *Front Cell Dev Biol*. 2020 May 5;8:286. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00286>
27. Velcheti V, Govindan R. Insulin-like growth factor and lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006 Sep;1(7):607–610. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(15\)30370-1](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(15)30370-1)

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., онколог, хирург, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство исследования; итоговый анализ научной работы;
 Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, анализ материала, написание исходного текста, итоговые выводы;
 Харагезов Д. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала;
 Бандовкина В. А. – подготовка и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Черярина Н. Д. – статистический анализ полученных результатов, редактирование рукописи;
 Погорелова Ю. А. – проведение ИФА исследований, анализ данных;
 Лазутин Ю. Н. – анализ клинических данных больных;
 Милакин А. Г. – ведение больных, обзор публикаций, техническое редактирование статьи;
 Лейман И. А. – ведение больных, критический анализ данных;
 Статешный О. Н. – ведение больных, критический анализ данных.
 Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

ОСНОВНЫЕ И МИНОРНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ: ЛОКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А. Б. Сагакянц¹, Е. А. Дженкова¹, Э. А. Мирзоян^{1✉}, И. А. Новикова¹, Е. Ю. Златник¹,
Е. С. Бондаренко¹, А. В. Шапошников¹, А. А. Маслов¹, О. Ю. Каймакчи²,
Ю. В. Пржедецкий¹, А. Н. Шевченко¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить особенности состава иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки (РОК) в зависимости от стадии процесса и выделить прогностические факторы течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов РОК: I стадия – 4 пациента (8 %), II – 25 (50 %), III – 21 (42 %). Всем больным на начальном этапе было выполнено стандартное оперативное вмешательство. Полученный материал был использован для последующих исследований: из ткани опухоли, перитуморальной зоны (1–3 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов.

Результаты. В тканях опухолей группы пациентов I + II стадии отмечено уменьшение относительного количества ДП, ДН, NKT и CD19+ по сравнению с перитуморальной зоной на 33 %, 42 %, 31 % и 82 % соответственно. В тканях опухоли пациентов с III стадией выявлено повышение относительного количества CD3+, CD4+, NK на 57 %, 34 %, 48 % и снижение ДП, ДН, NKT, CD19+ на 33 %, 74 %, 31 %, 59 % по сравнению с тканью перитуморальной зоны. В опухоли выявлено уменьшение ДП, ДН, NKT, CD19+ на 78 %, 74 %, 39 %, 60 %, а также увеличение относительного количества лимфоцитов по сравнению с линией резекции на 138 % соответственно. При проведении сравнительного анализа локальных иммунологических показателей в тканях опухолей больных РОК выявлено, что в тканях опухолей группы пациентов III стадии отмечено увеличение относительного количества лимфоцитов и CD19+ на 58 % и 87 % и снижение ДП и ДН на 33 % и 27 % по сравнению с тканями опухолей группы I + II стадии.

Заключение. Таким образом, полученные особенности локального популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при РОК в зависимости от стадии опухолевого процесса могут быть использованы при прогнозировании клинического течения заболевания.

Ключевые слова:

онкология, рак ободочной кишки, локальный клеточный иммунитет

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 32 от 08.10.2020 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: работа выполнена в рамках выполнения государственного задания по теме «Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения», рег. № 121031100251-9.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бондаренко Е. С., Шапошников А. В., Маслов А. А., Каймакчи О. Ю., Пржедецкий Ю. В., Шевченко А. Н. Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1):34-42.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>, <https://elibrary.ru/hchskm>

Статья поступила в редакцию 11.10.2022; одобрена после рецензирования 10.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бондаренко Е. С., Шапошников А. В., Маслов А. А., Каймакчи О. Ю., Пржедецкий Ю. В., Шевченко А. Н.

MAJOR AND MINOR POPULATIONS OF LYMPHOCYTES: LOCAL FEATURES IN DIFFERENT STAGES OF COLON CANCER

A. B. Sagakyants¹, E. A. Dzhenskova¹, E. A. Mirzoyan^{1✉}, I. A. Novikova¹, E. Yu. Zlatnik¹, E. S. Bondarenko¹, A. V. Shaposhnikov¹, A. A. Maslov¹, O. Yu. Kaymakchi², Yu. V. Przhedetskiy¹, A. N. Shevchenko¹

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

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

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to reveal characteristics of the immunocompetent cells in colon cancer (CC) according to the disease stage, and to identify prognostic factors of cancer development.

Materials and methods. The study included 50 patients with CC: stage I – 4 patients (8 %), II – 25 (50 %), III – 21 (42 %). All patients underwent standard surgical intervention at the initial stage, the obtained material was used for subsequent studies: a cell suspension was obtained from the tumor tissue, peritumoral zone (1–3 cm from the tumor), which was treated with an antibody panel (Becton Dickinson, USA) to identify the main subpopulations of leukocytes and lymphocytes.

Results. The tumor tissues of patients with stages I + II showed a decrease in the relative number of DP, DN, NKT and CD19+, compared to peritumoral tissues, by 33 %, 42 %, 31 % and 82 % respectively. Tumor tissues of stage III patients demonstrated elevated relative numbers of CD3+, CD4+, NK by 57 %, 34 %, 48 %, and decreased DP, DN, NKT, CD19+ by 33 %, 74 %, 31 %, 59 %, compared to peritumoral tissues. DP, DN, NKT and CD19+ in the tumor decreased by 78 %, 74 %, 39 %, 60 %, respectively, and the relative number of lymphocytes increased by 138 %, compared to the tissues of the resection line. A comparative analysis of local immunological parameters in the tumor tissues of patients with CC revealed that the relative numbers of lymphocytes and CD19+ were 58 % and 87 % higher, and DP and DN were 33 % and 27 % lower in tumor tissues of stage III patients, compared to tumor tissues of stage I + II patients.

Conclusion. Thus, the obtained features of the local population and subpopulation composition of immunocompetent cells in CC, depending on the stage of the tumor process, can be used to predict the clinical course of the disease.

Keywords:
oncology, colon cancer, local cellular immunity

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

The work followed the ethical principles set forth by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013). The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 32 of 10/08/2020). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: the work was performed as part of the state assignment on the "Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment" topic, regist. No. 121031100251-9.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Sagakyants A. B., Dzhenskova E. A., Mirzoyan E. A., Novikova I. A., Zlatnik E. Yu., Bondarenko E. S., Shaposhnikov A. V., Maslov A. A., Kaymakchi O. Yu., Przhedetskiy Yu. V., Shevchenko A. N. Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1):34-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>, <https://elibrary.ru/hchskm>

The article was submitted 11.10.2022; approved after reviewing 10.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости от онкозаболеваний в РФ [1; 2]. Около 60 % случаев КРР приходится на рак ободочной кишки (РОК), который занимает 4 место в структуре онкозаболеваемости женского пола, 5 место – мужского [3].

На сегодняшний день существует большое количество современных методов диагностики онкопроцесса. Однако, несмотря на это, уровень показателя запущенности опухолей толстой кишки остается достаточно на высоком уровне. Как правило, на момент обращения пациентов, онкопроцесс имеет запущенные стадии [4; 5].

Все больше исследований в онкологии связано с изучением роли звеньев иммунной системы в возникновении, течении, а также прогрессировании онкопроцесса. Доказана ее двойственная роль: с одной стороны, наличие противоопухолевых эффектов, с другой – опухоль-активирующих. Этот факт определяет актуальность изучения роли отдельных компонентов как врожденного, так и адаптивного иммунитета в колоканцерогенезе.

Иммунной системе желудочно-кишечного тракта принадлежит важная роль в защите организма от действия инфекционных агентов и токсинов, осуществляется их инактивация и элиминация. Доказано, что как местные, так и системные воспалительные реакции играют важную роль в прогрессировании опухолевого процесса, влияя тем самым на исход заболевания [6; 7]. Колоректальные опухоли инфильтрированы иммунными и воспалительными клетками, наиболее значимыми из которых являются Т-лимфоциты. Также известно, что ткань опухолей толстой и прямой кишки содержит в себе малое количество Т-лимфоцитов с CD4+ и CD8+ рецепторами [8].

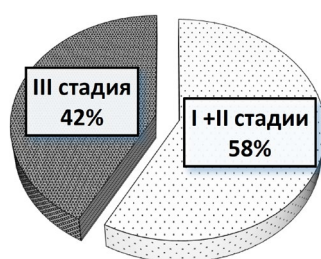


Рис. 1. Распределение больных по стадии заболевания.

Инфильтрацию макрофагами опухоли и перифокальной зоны используют в качестве фактора прогноза: низкую плотность инфильтрации связывают с высокими инвазивными свойствами опухолей [9; 10]. В литературе имеется ряд работ, посвященных изучению опухоли-инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток и оценке их прогностической значимости при КРР, которые весьма противоречивы [11-13]. Не вызывает сомнения высокая важность изучения роли опухолевой инфильтрации лимфоцитов, определяющих биологические свойства опухоли и особенности клинического течения заболевания. При этом существует малое количество информации, отражающей особенности лимфоцитарной инфильтрации в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции в зависимости от стадии заболевания, что и определяет цель исследования.

Цель исследования: выявить особенности популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток локально при раке ободочной кишки в зависимости от стадии процесса и выделить прогностические факторы течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 пациентов РОК, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России: из них 26 женщин (52 %), средний возраст которых составил $67 \pm 0,4$ года и 24 мужчины (48 %), средний возраст – $66 \pm 0,3$ лет.

По результатам послеоперационного гистологического анализа выявлено следующее распределение по стадиям РОК: I – 4 пациента (8 %), II – 25 (50 %), III – 21 (42 %), в последующем пациенты I и II группы были объединены (рис. 1).

Распространение опухоли в пределах кишечной стенки (T1–3) было отмечено у 38 (76 %) пациентов, а опухоль, которая проросла в другие органы и/или висцеральную брюшину T4 – у 12 (24 %). Региональные лимфатические узлы (л.у.) (N+) поражены у 27 пациентов (54 %). На 1-ом этапе лечения всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с забором материала для последующих исследований. Из тканей опухолей, перитуморальной зоны, линии резекции была получена клеточная суспензия, обработанная при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) с целью идентификации основных популяций и субпопуляций лейко-

цитов и лимфоцитов с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Результаты выражались в относительном количестве основных популяций и субпопуляций лимфоцитов: CD45+ – общее число лимфоцитов (Лимф), CD3+ – Т-лимфоциты, CD3+CD4+ – Т-лимфоциты хелперы, CD3+CD8+ – цитотоксические Т-лимфоциты, CD3+CD4+CD8+ – двойные позитивные лимфоциты (ДП), CD3+CD4-CD8- – двойные отрицательные лимфоциты (ДН), CD3-CD56+CD16+ – NK-лимфоциты, CD3-CD56+CD16+ – NKT лимфоциты, CD19+ – В-лимфоциты по отношению к общему числу лимфоцитов.

Статистическую обработку полученных результатов проводилась с использованием пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США), что предполагало расчёт основных статистических характеристик выборок, определение характера распределения определяемых показателей с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что полученные результаты не подчинялись закону нормального распределения, достоверность отличий между

выборками оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был проведен сравнительный анализ относительного количества основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в зависимости от стадии, глубины поражения опухоли кишечной стенки (Т), наличия или отсутствия поражения регионарных лимфатических узлов (N).

При проведении анализа данных в зависимости от стадии опухолевого процесса, выявлено, что в тканях опухолей группы пациентов I-II стадии отмечено уменьшение относительного количества ДП и ДН клеток, NKT- и CD19+ лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями в перитуморальной зоне на 33 %, 42 %, 31 % и 82 % соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с условно здоровой тканью

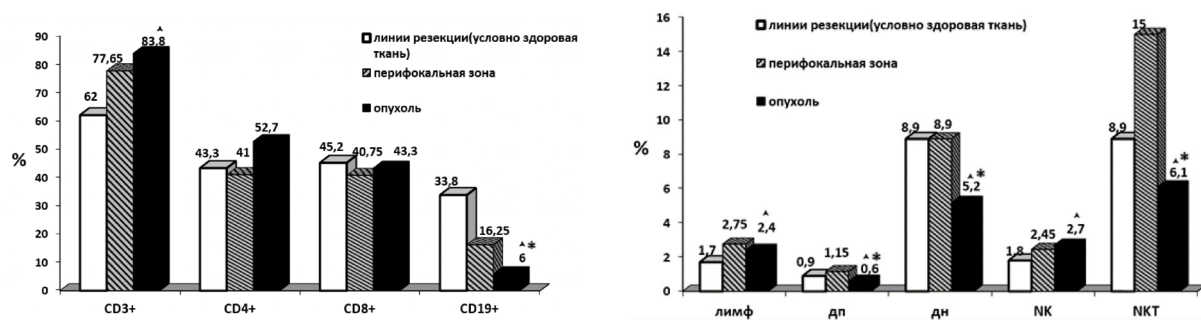


Рис. 2. Субпопуляционный состав в тканях группы пациентов I – II стадий рака ободочной кишки.
 Примечание: Δ – статистически достоверные отличия от показателей линии резекции (условно здоровой ткани);
 * – статистически достоверные отличия от показателей перитуморальной зоны.

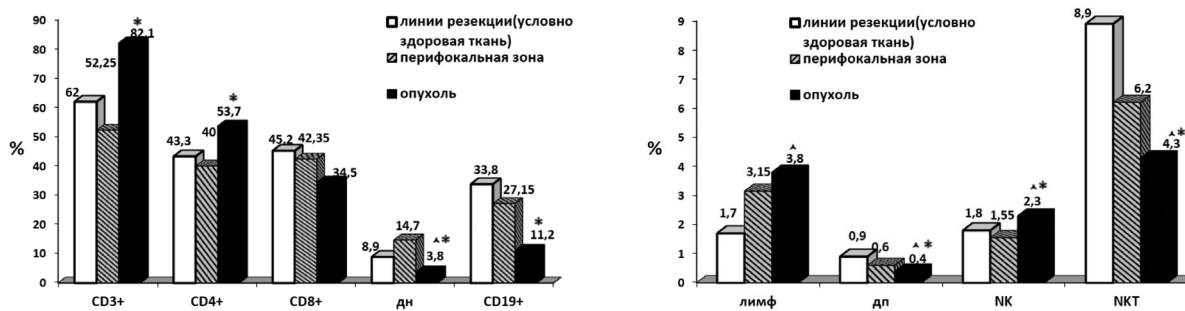


Рис. 3. Субпопуляционный состав в тканях группы пациентов с III стадией рака ободочной кишки.
 Примечание: Δ – статистически достоверные отличия от показателей линии резекции (условно здоровой ткани);
 * – статистически достоверные отличия от показателей перитуморальной зоны.

во фрагментах опухолей отмечено увеличение относительного количества Т-лимфоцитов, CD3+ и NK клеток на 41 %, 35 %, 50 %, в то время как содержание ДП-, ДН-, NKT-, CD19+ лимфоцитов было снижено на 33 %, 42 %, 31 %, 82 % ($p < 0,05$).

В перитуморальной зоне отмечено низкое содержание CD19+ (на 52 %), а также повышенное содержание Лимф, CD8+, ДП, NK, NKT на 62 %, 25 %, 27 %, 36 % и 69 % соответственно по сравнению с показателями в линии резекции ($p < 0,05$) (рис. 2).

Анализ результатов исследования тканей пациентов с III стадией РОК показал, что в опухолевой ткани отмечается повышение относительного количества CD3+, CD4+, NK лимфоцитов на 57 %, 34 %, 48 % и снижение ДП, ДН, NKT, CD19+ клеток на 33 %, 74 %, 31 %, 59 % по сравнению с тканью перитуморальной зоны ($p < 0,05$). В опухоли отмечается уменьшение ДП, ДН, NKT, CD19+ на 78 %, 74 %, 39 %, 60 %, на фоне чего выявлено увеличение относительного количества лимфоцитов по сравнению с линией резекции на 138 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Проведение сравнительного анализа локальных иммунологических показателей в тканях опухолей больных РОК выявило, что в тканях опухолей группы пациентов с III стадией отмечено увеличение относительного количества лимфоцитов и CD19+ клеток на 58 % и 87 % и снижение ДП и ДН лимфоцитов на 33 % и 27 % по сравнению с тканями опухолей группы I и II стадии ($p < 0,05$) (рис. 4).

На основании полученных данных, выявлено, что опухоль характеризуется накоплением Т-лимфоцитов, в частности, Т-хелперно-индукторных и В-клеток (CD19+), что особенно выражено при III стадии заболевания у больных РОК и низким содержанием ДП и ДН лимфоцитов, а также NKT-клеток.

Существующие данные в литературе свидетельствуют о том, что ткань опухолей ободочной и прямой кишки инфильтрирована малым количеством Т-лимфоцитов. В 1987 г. J. R. Jass et al. было показано, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация перифокальной зоны является прогностическим фактором более длительной общей выживаемости

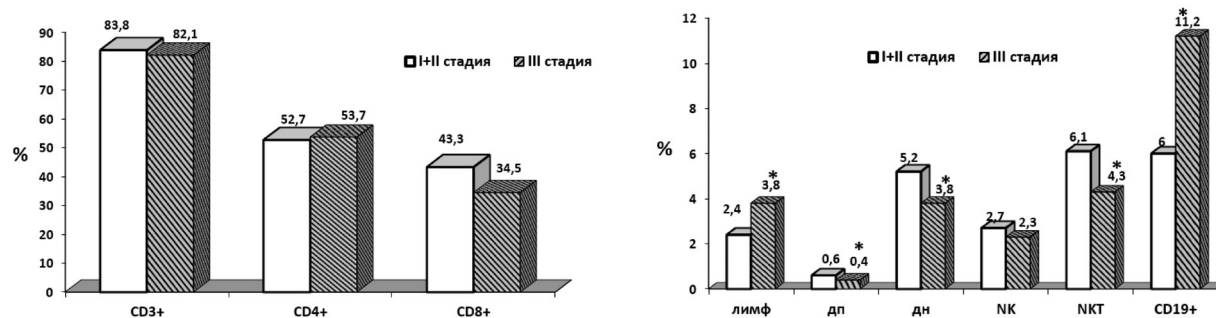


Рис. 4. Субпопуляционный состав в тканях опухоли группы пациентов рака ободочной кишки в зависимости от стадии. Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

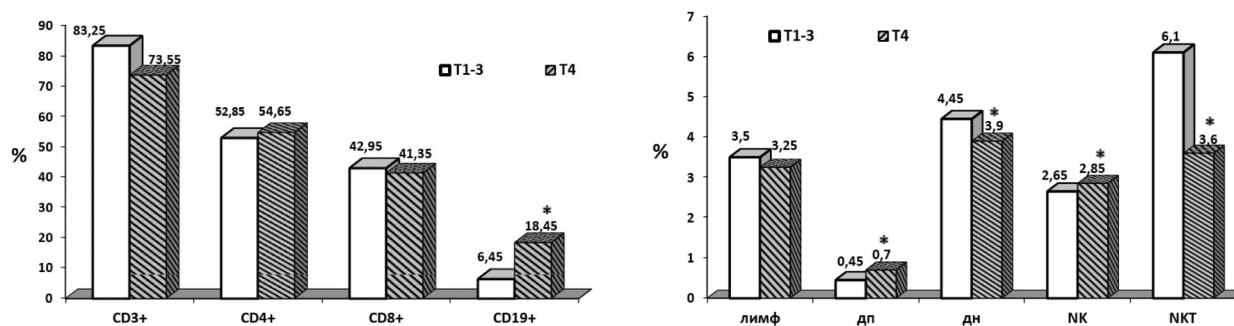


Рис. 5. Субпопуляционный состав в тканях опухоли группы пациентов рака ободочной кишки в зависимости от критерия Т. Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

пациентов КРР [11-13]. Доказано, что выраженное накопление CD8+ Т-клеток в ткани опухоли коррелирует с более длительной выживаемостью пациентов [14; 15].

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в опухолевой ткани в зависимости от критерия уровня инвазии опухоли кишечной стенки (Т) показал, что в тканях опухолей группы пациентов Т4 отмечено увеличение относительного количества ДП клеток и CD19+ лимфоцитов по сравнению с тканями групп Т1-3 на 56 % и 186 % соответственно ($p < 0,05$), а также снижение относительного количества NKT лимфоцитов на 41 % ($p < 0,05$) (рис. 5).

При сравнении полученных результатов в зависимости от поражения лимфатических узлов отмечено, что в тканях опухолей группы пациентов с поражением узлов (N+) отмечено увеличение относительного количества лимфоцитов и CD19+ на 96 % и 97 %, а также снижение относительного количества NKT-лимфоцитов на 32 % по сравнению с тканями опухолей группы пациентов N0 ($p < 0,05$) (рис. 6).

Полученные нами результаты несколько противоречат данным Tachibana T. et al., согласно которым инфильтрация опухоли NKT-клетками положительно коррелировала с меньшим числом метастазов в лимфоузлы [16].

Группой авторов A. C. Diederichsen et al. было продемонстрировано, что низкое соотношение CD4+/CD8+, т.е. превалирование в опухоли цитотоксических Т-лимфоцитов на фоне снижения Т-клеток с хелперно-индукторной функцией, является прогностическим фактором длительной выживаемости больных КРР [17]. Полученные в нашем исследовании данные, указывающие на определенные особенности тканевого состава иммунокомпетент-

ных клеток в опухоли и ее микроокружении, в ряде случаев согласуются с данными других авторов и могут, по нашему мнению, являться основанием для разработки критериев прогноза развития метастазов КРР [18].

ДН лимфоциты – клетки Пинокио (Pinocchio cells) являются промежуточными элементами дифференцирующихся Т-лимфоцитов. Данный тип клеток по функциональной активности напоминает клетки врожденного иммунитета, они формируют ранние барьерные образования, направленные на поддержание иммунного гомеостаза [19].

При изучении особенностей иммунологической организации сарком мягких тканей показано, что в ткани рецидивных сарком отмечается высокий уровень ДН Т-лимфоцитов, которые принадлежат к субпопуляции Т-клеток с TCR $\gamma\delta$ и могут обладать свойствами Tregs [20]. Повышение их уровня в крови при некоторых злокачественных опухолях предполагает некоторые негативные изменения иммунного статуса [21].

Однако есть и противоположное мнение, согласно которому как ДН, так и ДП лимфоциты, являясь клетками врожденного иммунитета, имеют обратное действие. В нашем исследовании обнаружилась обратная тенденция – в случае прогрессирования заболевания, его более поздних стадий или наличия метастазов, сопровождалось увеличением содержания данных клеток, что, однако, не позволяет делать окончательный вывод о функциональном значении данного факта.

В настоящее время не существует однозначного мнения о роли В-лимфоцитов в развитии опухолей и чувствительности к проводимой терапии. Показано, что в крови онкобольных повышается количество циркулирующих антител, а в опухоли-

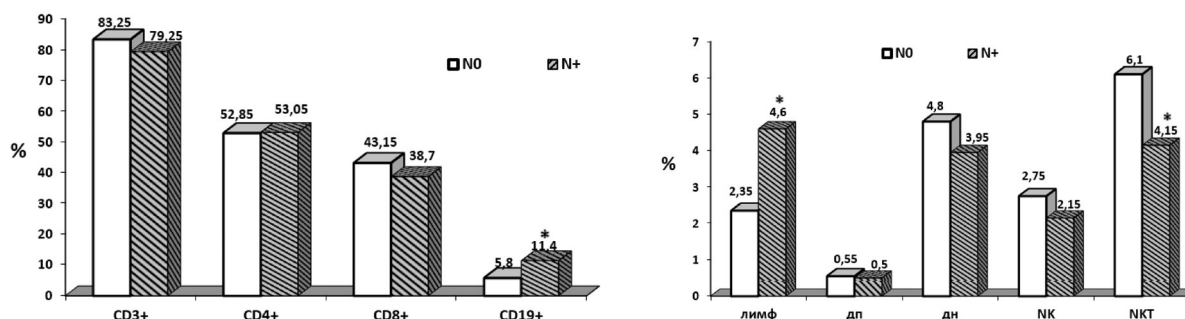


Рис. 6. Субпопуляционный состав в тканях опухоли группы пациентов РОК в зависимости от критерия N.
 Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

вой ткани инфильтрирующих опухоль В-лимфоцитов, которые выполняют защитную функцию [22]. Согласно другому мнению, В-клетки увеличивают агрессивность опухоли, ухудшая тем самым прогноз [23]. При некоторых условиях В-клетки могут осуществлять функцию антигенпрезентирующих клеток: экспрессировать стимулирующие молекулы CD80, CD86 и ICOS и активировать CD4+, CD8+ Т-клетки [24]. Однако активированные В-лимфоциты и плазмациты синтезируют антитела, блокирующие антигены опухолевых клеток, нарушая их распознавание [25]. Показано, что одной из разновидностей В-лимфоцитов являются клетки с высоким регуляторным потенциалом, который выражается в секреции ИЛ-10, ИЛ-35, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), что обуславливает иммуносупрессию противоопухолевого иммунитета [26].

Несмотря на определенные отличия в результатах изучения иммунологического микроокружения различных злокачественных опухолей, полученных различными исследовательскими группами, понимание механизмов, вовлеченных во взаимодействие между клетками опухоли и микроокружением, открывает большую перспективу для изменения стратегии лечения, которая поможет бороться с опухолями более эффективно [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ткань опухоли при РОК характеризуется накоплением Т-хелперно-индукторных лимфоцитов и В-клеток (CD19+) и истощением ДП и ДН лимфоцитов, а также снижением числа НКТ-клеток, что более выражено при III стадии заболевания у больных РОК.

2. При III стадии заболевания при РОК отмечается снижение активности локального врожденного иммунитета, что проявляется в уменьшении содержания в первичной опухоли НКТ-клеток, а также напряжением гуморального звена иммунитета, за счет высокого содержания опухолевых CD19+ лимфоцитов, та же тенденция наблюдается при поражении региональных лимфоузлов (N+).

3. Возможно, повышенное количество CD19+ клеток является фактором, предрасполагающим к возникновению лимфогенного метастазирования, а также может быть связано с более запущенной стадией РОК.

Таким образом, полученные данные об особенностях локального популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки в зависимости от стадии, Т и N могут быть использованы в прогнозе клинического течения заболевания.

Список источников

1. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2013;23(3):65–71.
2. Мараткызы М., Кабилдина Н. А., Бейсенаева А. Р. Сарлыбаева В. О. Эпидемиологические аспекты колоректального рака. Медицина и экология. 2020;(2(95)):15–20.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021, 252 с.
4. Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Шапошников А. В. и др. Оценка экспрессии Толл-подобных рецепторов при раке ободочной кишки. Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):63–71. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6>, EDN: FMSXBE
5. Осомбаев М. Ш., Джекененов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021;1:37-42. EDN: LYEMDE
6. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю. и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. Современные проблемы науки и образования. 2022;(3):86. <https://doi.org/10.17513/spno.31695>, EDN: BEXJYR
7. Кит О. И., Златник Е. Ю., Никипелова Е. А., Геворкян Ю. А., Аверкин М. А., Новикова И. А. и др. Особенности общего и локального иммунитета при одиночном и синхронном первично-множественном раке толстой кишки. Современные проблемы науки и образования. 2012;(5):38.
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
9. Gratz IK, Rosenblum MD, Abbas AK. The life of regulatory T cells. Ann N Y Acad Sci. 2013 Apr;1283:8–12. <https://doi.org/10.1111/nyas.12011>

10. Väyrynen JP, Tuomisto A, Klintrup K, Mäkelä J, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013 Oct 1;109(7):1839–1847. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.508>
11. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никпелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И. С. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(2(114)):40–45.
12. Pages F, Galon J, Fridman WH. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *J Leukoc Biol*. 2008 Oct;84(4):981–987. <https://doi.org/10.1189/jlb.1107773>
13. Grizzi F, Bianchi P, Malesci A, Laghi L. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 14;19(2):174–184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.174>
14. Mei Z, Liu Y, Liu C, Cui A, Liang Z, Wang G, et al. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18;110(6):1595–1605. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.46>
15. Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, Naito Y, Sato E, Nagura H, et al. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *Br J Cancer*. 2004 Nov 1;91(9):1711–1717. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602201>
16. Tachibana T, Onodera H, Tsuruyama T, Mori A, Nagayama S, Hiai H, et al. Increased intratumor Valpha24-positive natural killer T cells: a prognostic factor for primary colorectal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2005 Oct 15;11(20):7322–7327. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0877>
17. Noshio K, Baba Y, Tanaka N, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010 Dec;222(4):350–366. <https://doi.org/10.1002/path.2774>
18. Никпелова Е. А., Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Владимиров Л. Ю. и др. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;(3-2(195-2)):96–101. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-3-2-96-101>, EDN: ZQTDAB
19. Хаитов Р. М., Кадагидзе З. Г. *Иммунитет и рак*. М.: ГЭОТАР-медиа, 2018, 121 с.
20. Kawai K, Uchiyama M, Hester J, Wood K, Issa F. Regulatory T cells for tolerance. *Hum Immunol*. 2018 May;79(5):294–303. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.12.013>
21. Златник Е. Ю., Новикова И. А., Непомнящая Е. М., Селютина О. Н., Аушева Т. В., Алиев Т. А. и др. Возможность прогнозирования эффективности лечения сарком мягких тканей на основе особенностей их иммунологического окружения. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(1):167–173.
22. Schmidt M, Hellwig B, Hammad S, Othman A, Lohr M, Chen Z, et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin κ C as a compatible prognostic marker in human solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2012 May 1;18(9):2695–2703. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2210>
23. Zhou X, Su YX, Lao XM, Liang YJ, Liao GQ. CD19(+)IL-10(+) regulatory B cells affect survival of tongue squamous cell carcinoma patients and induce resting CD4(+) T cells to CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells. *Oral Oncol*. 2016 Feb;53:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.11.003>
24. Berntsson J, Nodin B, Eberhard J, Micke P, Jirström K. Prognostic impact of tumour-infiltrating B cells and plasma cells in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2016 Sep 1;139(5):1129–1139. <https://doi.org/10.1002/ijc.30138>
25. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, Hagler M, Bowne W, Pincus MR, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol*. 2008 Sep;153(3):401–409. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x>
26. Lindner S, Dahlke K, Sontheimer K, Hagn M, Kaltenmeier C, Barth TFE, et al. Interleukin 21-induced granzyme B-expressing B cells infiltrate tumors and regulate T cells. *Cancer Res*. 2013 Apr 15;73(8):2468–2479. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3450>
27. Зибиров Р. Ф., Мозеров С. А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2018;7(2):67–72. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187267-72>

Информация об авторах:

Сагалянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Новикова Инна Арнольдовна – к.м.н., заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, Researcher ID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

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

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Каймакчи Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

Пржедецкий Юрий Валентинович – д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической хирургии и онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3976-0210>, SPIN: 3888-6265, AuthorID: 702006, ResearcherID: ATT-7598-2020, Scopus Author ID: 57188731912

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearcherID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Вклад авторов:

Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Новикова И. А. – научное редактирование;

Мирзоян Э. А. – написание текста, обработка материала;

Златник Е. Ю., Бондаренко Е. С., Шапошников А. В., Маслов А. А., Каймакчи О. Ю., Пржедецкий Ю. В., Шевченко А. Н. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ НА КАНЦЕРОМАТОЗ БРЮШИНЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ (НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

А. С. Дзасохов^{1✉}, А. А. Костин^{2,3}, В. Л. Асташов¹, М. А. Андреева¹, А. В. Туриев¹, А. Д. Усков¹

1. Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, Российская Федерация

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

3. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ apprentice@list.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Динамическая оценка непосредственного воздействия внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) на перитонеальный канцероматоз при раке яичников.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 164 человека с визуально определяемым и морфологически верифицированным раком яичников с перитонеальным канцероматозом брюшины (IIIb-IIIc стадии рака яичников). Всем пациенткам проводилось комбинированное лечение рака яичников, включавшее первичную циторедукцию и 6 курсов системной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ТС. В основной группе стандартное лечение было дополнено 3-мя сеансами ВАХД. Статистическая обработка проведена посредством анализа точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни произведена оценка распределения пациенток в группах по возрасту и поражению брюшины. Установлено, что распределение по анализируемым параметрам было случайным. Распределение в группах по стадиям заболевания было гомогенным, что обосновано использованием критерия Барнарда. Динамика параметров исследования оценена методами базовой статистики. Используемые пакеты программ: MedCalc, Statistika.

Результаты. Полученные результаты демонстрируют отчетливую положительную динамику в группе пациенток, получавших ВАХД в дополнение к стандартному лечению впервые выявленного рака яичников: достоверное уменьшение индекса перитонеального канцероматоза, терапевтический патоморфоз в образцах брюшины в процессе лечения, редукция асцита.

Заключение. Авторскому коллективу удалось установить, что проведение ВАХД совместно со стандартным комбинированным лечением по поводу впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом позволяет достичь нарастающего в динамике эффекта регрессии перитонеального канцероматоза брюшины, морфологической регрессии канцероматоза и полной резорбции асцита у подавляющего большинства пролеченных пациенток. Выявленный терапевтический эффект был пролонгированным и стойким при объективной оценке через 6 мес. по окончании лечения.

Ключевые слова:

рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, лекарственный патоморфоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, ВАХД

Для корреспонденции:

Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии, ГБУЗ МО «Московский Областной Онкологический Диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация.

Адрес: 143900, Российская Федерация, г. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 660 от 09.04.2021 г.

Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Андреева М. А., Туриев А. В., Усков А. Д. Динамическая оценка воздействия внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на канцероматоз брюшины при раке яичников (непосредственные результаты). Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 43-51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-5>, <https://elibrary.ru/hrhtif>

Статья поступила в редакцию 15.12.2022; одобрена после рецензирования 31.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Андреева М. А., Туриев А. В., Усков А. Д., 2023

DYNAMIC ASSESSMENT OF PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY IMPACT ON PERITONEAL CARCINOMATOSIS IN OVARIAN CANCER (IMMEDIATE RESULTS)

A. S. Dzasokhov^{1✉}, A. A. Kostin^{2,3}, V. L. Astashov¹, M. A. Andreev¹, A. V. Turiev¹, A. D. Uskov¹

1. Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
 2. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
 3. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
- ✉ apprentice@list.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Dynamic assessment of the direct impact of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) on peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer.

Patients and methods. The study involved 164 people with visually detectable and morphologically verified ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis of the peritoneum (IIlb-IIlc stages of ovarian cancer). All patients underwent combined treatment of ovarian cancer, which included primary cytoreduction and 6 courses of chemotherapy according to the TC scheme. In the main group, the standard treatment was supplemented with 3 sessions of PIPAC. Statistical processing was carried out by analyzing the exact criterion of the Wilcoxon-Mann-Whitney sums, the distribution of patients in groups by age and peritoneal lesion was estimated. It was found that the distribution of the analyzed parameters was random. The distribution in the groups by stages of the disease was homogeneous, which is justified by the use of the Barnard criterion. The dynamics of the parameters of the study was evaluated by the methods of basic statistics. Used software packages: MedCals, Statistica.

Results. The results obtained demonstrate a distinct positive dynamics in the group of patients receiving PIPAC in addition to standard treatment of newly diagnosed ovarian cancer: a significant decrease in the peritoneal cancer index, therapeutic pathomorphosis in peritoneal samples during treatment, reduction of ascites.

Conclusion. The team of authors managed to establish that PIPAC simultaneously with standard combined treatment for newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis makes it possible to achieve a dynamic regression effect of peritoneal carcinomatosis of the peritoneum, morphological regression of carcinomatosis and complete resorption of ascites in the vast majority of treated patients. The revealed therapeutic effect was prolonged and persistent with an objective assessment 6 months after the end of treatment.

Keywords:

ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, drug pathomorphosis, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC

For correspondence:

Aleksei S. Dzasokhov – Cand. Sci. (Med.), head of department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation.
Address: 6 Karbysheva str., Balashikha 143900, Russian Federation
E-mail: apprentice@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>
SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

The work followed the ethical principles set forth by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013). The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 660 dated 04/09/2021). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Dzasokhov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Andreev M. A., Turiev A. V., Uskov A. D. Dynamic assessment of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure impact on peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer (immediate results). South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 43-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-5>, <https://elibrary.ru/hrhtif>

The article was submitted 15.12.2022; approved after reviewing 31.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников являются одной из актуальнейших проблем современной онкогинекологии. Рак яичников свойственен латентным характером заболевания на ранних стадиях, отсутствием патогномичной симптоматики, диагностическими трудностями выявления ранних форм заболевания, рецидивирующим характером и относительно невысокой эффективностью противорецидивного лечения [1]. Перитонеальный канцероматоз является одним из основных препятствий для достижения высокой эффективности первичного и противорецидивного лечения рака яичников. Частота встречаемости метастатического поражения брюшины при впервые выявленном раке яичников составляет по общему данным 65–70 % случаев.

При прогрессировании рака яичников поражение брюшины метастазами отмечается в 65 % случаев по данным различных исследований [2]. В подавляющем большинстве случаев полная циторедукция при распространенном перитонеальном канцероматозе технически невозможна, а системное лекарственное лечение не даёт стойкого клинического эффекта, что делает канцероматоз брюшины неблагоприятным прогностическим признаком при раке яичников [3].

Системная интравенозная цитостатическая терапия метастатического поражения брюшины до сих пор не обладает высокой эффективностью и стойким клиническим противоопухолевым эффектом, что обусловлено низкой биодоступностью цитостатиков в метастазы на брюшине. В течение многих лет предпринимаются попытки повысить биодоступность противоопухолевых лекарственных средств в канцероматозные очаги на брюшине. Один из таких вариантов – локорегионарное применение цитостатиков, частным случаем которого является внутрибрюшное введение химиопрепаратов в форме нормотермического раствора цитостатиков [4].

Посредством внутрибрюшной химиотерапии возможно создать высокую концентрацию химиопрепаратов в опухолевых очагах без резорбтивного эффекта и связанного с ним системного токсического воздействия [5].

В 2000 г. группой исследователей, возглавляемой М. Reymond, был предложен новый вариант внутрибрюшной химиотерапии – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением или

PIPAC (от англ. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy), представляющий собой введение раствора цитостатиков в закрытую брюшную полость в форме мелкодисперсного аэрозоля в условиях нормотермического карбоксиперитонеума [6]. Метод обеспечивает равномерное распределение аэрозоля по всей пораженной метастазами поверхности брюшины, что определяет его преимущество по сравнению с иными типами перитонеальной лаважа, а повышенное внутрибрюшное давление увеличивает глубину проникновения препаратов в ткани брюшины. При каждой процедуре PIPAC производится диагностическая лапароскопия и мультифокальная биопсия брюшины, что позволяет объективно в динамике оценивать состояние брюшины посредством повторяющихся процедур.

В настоящее время опубликованы результаты 16 зарубежных исследований эффективности PIPAC при раке яичников с перитонеальным канцероматозом. Выраженный лечебный патоморфоз и снижение перитонеального ракового индекса (PCI) были отмечены в 69 % случаев [7-15].

При этом в доступной литературе не обнаружено упоминаний об одномоментном применении циторедуктивной операции и PIPAC при раке яичников за исключением собственного первого опыта клинического использования метода PIPAC в комбинации с хирургической циторедукцией при первичном раке яичников с перитонеальным канцероматозом [4].

Авторами был создан «Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников», явившийся основой для разработки первого в мире протокола проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования II фазы «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом», утверждённого Независимым Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России [16].

Цель исследования: оценить непосредственное воздействие внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на метастатически изменённую брюшину, осуществляемое в дополнение к стандартному комбинированному лечению рака яичников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 164 пациентки с первичным раком яичников с визуально опреде-

ляемым и морфологически верифицированным перитонеальным канцероматозом. Перед включением в исследование от всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и на проведение ВАХД на условиях полной анонимности. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 660 от 09.04.2021 г.).

Этапы исследования и проводимые мероприятия

До включения в исследование больные были обследованы согласно рекомендациям АОР для пациенток, страдающих раком яичников. Период обследования не превышал 7 суток.

По завершении обследования выполнялось хирургическое вмешательство в объеме: экстирпации матки с придатками, оментэктомии и мультифокальной биопсии из 4-х наиболее измененных участков брюшины. Объем циторедукции во всех случаях был неоптимальный.

Рандомизация проводилась непосредственно в операционной после срочной морфологической верификации метастатического поражения брюшины путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте <https://www.random.org/>. Где значение 0 соответствовало попаданию пациентки в контрольную группу, а 1 – в основную.

В контрольной группе производилось стандартное ушивание передней брюшной стенки. В основной группе по завершении органоуносящего этапа операции пациентке выполняли сеанс ВАХД.

В послеоперационном периоде проводился комплекс стандартных послеоперационных мероприятий диагностического и лечебного характера в соответствии с клиническими рекомендациями АОР, а также с учетом состояния пациентки и конкретной клинической ситуации.

На 8-е сутки после циторедуктивной операции пациенткам обеих групп проводили 1-й курс системной полихимиотерапии по схеме ТС: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 5–7. Первый курс полихимиотерапии (ПХТ) выполнялся на 2-й неделе исследования в рамках одной госпитализации с симультантно выполненными органоуносящим

этапом и ВАХД-этапом, продолжительность системного химиотерапевтического лечения составляла 1 день. Следующий (второй курс) интравенозной ПХТ выполняли через 21 день, и далее проводилось ещё 4 курса (суммарно 6) с интервалом 21 день между ними.

При 3-й и 5-й госпитализации пациенткам из основной группы выполняли второй и третий сеансы ВАХД, последовательно и поэтапно выполняя диагностическую лапароскопию и внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсией брюшины в указанном ранее объеме.

В рамках 3-й и 5-й госпитализации активизация пациенток производилась на следующий день после выполнения ВАХД (2-го и 3-го сеансов), а на следующий день после активизации проводилась системная интравенозная ПХТ по схеме ТС.

Через 6 мес. с момента завершения курса лечения пациенткам из основной группы после стандартного предоперационного обследования производили диагностическую лапароскопию с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и многоточечным биопсийным исследованием брюшины.

В это же время пациенткам из контрольной группы проводили контрольное обследование, соответствующее рекомендациям АОР в части диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими комбинированное лечение рака яичников.

Оценка индекса перитонеального канцероматоза

Оценка масштаба поражения брюшины метастазами производится посредством подсчета индекса перитонеального канцероматоза в баллах при каждой процедуре ВАХД. Для этого париетальная брюшина и несколько участков висцеральной условно разделяется на 13 зон: 0 – центральная, 1 – правый купол диафрагмы, 2 – эпигастрий, 3 – левый купол диафрагмы, 4 – левый латеральный канал, 5 – левая подвздошная область, 6 – малый таз, 7 – правая подвздошная область, 8 – правый латеральный канал; дополнительно оцениваются 4 зоны висцеральной брюшины: 9 – проксимальная часть тощей кишки, 10 – дистальная часть тощей кишки, 11 – проксимальная часть подвздошной кишки, 12 – дистальная часть подвздошной кишки. При отсутствии поражения в выбранной зоне выставляется оценка 0 баллов, 1 балл – наличие образований размером до

5 мм, 2 балла – наличие образований размером от 6 до 25 мм, 3 балла – наличие образований размером более 25 мм или сливных образований.

Результаты подсчета заносятся в стандартный бланк (рис. 1). После чего производится сложение всех выставленных баллов, полученный результат представляет собой индекс перитонеального канцероматоза.

Гистологическая оценка опухолевого патоморфоза

Для оценки терапевтического эффекта непосредственно в перитонеальных метастазах на морфологическом уровне нами была использована классификация Г. А. Лавниковой, основанная на оценке структуры как опухолевой ткани в целом, так и отдельных ее клеток. В качестве материала для исследования были использованы 4 биоптата брюшины, получаемые при каждой процедуре ВАХД и при контрольной диагностической лапароскопии через 6 мес. по окончании лечения.

В рамках данной классификации выделяют 4 степени патоморфоза:

- I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено;
- II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы;

- III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов;
- IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Клинический и демографический состав групп

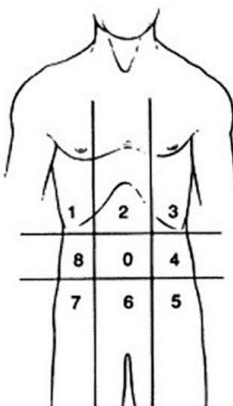
В итоговую выборку были включены 164 пациентки, 79 из них – в основную группу, 85 – в контрольную. Средний возраст пациенток в основной группе составил 56,8 года, в контрольной – 56,2 лет. Анализ посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни показал уровень значимости 0,779, что свидетельствует о случайном распределении пациенток между группами.

У всех пациенток, привлеченных к участию в исследовании, был диагностирован серозный рак яичников III стадии. В основной группе IIIb стадия была установлена у 17 пациенток, а IIIC – у 62. В контрольной – у 13 и 72 соответственно. При оценке критерия Барнарда получен уровень значимости $p = 0,364$, следовательно, распределение по группам является гомогенным.

Также у всех пациенток на момент начала лечения был выявлен и верифицирован канцероматоз брюшины. После рандомизации объем поражения, отраженный в индексе PCI, варьировал в диапазоне

Ф.И.О. _____ № истории _____
Дата операции _____ Диагноз: _____

Индекс перитонеального канцероматоза



Зона	Балл
0 Центр	
1 Правый купол диафрагмы	
2 Эпигастрий	
3 Левый купол диафрагмы	
4 Левый латеральный канал	
5 Левая подвздошная область	
6 Малый таз	
7 Правая подвздошная область	
8 Правый латеральный канал	
9 Проксимальная часть тощей кишки	
10 Дистальная часть тощей кишки	
11 Проксимальная часть подвздошной кишки	
12 Дистальная часть подвздошной кишки	
PCI	

Баллы	Определение
LS0	Нет элементов опухоли
LS1	Образования до 5 мм
LS2	Образования до 25 мм
LS3	Более 25 мм или сливные

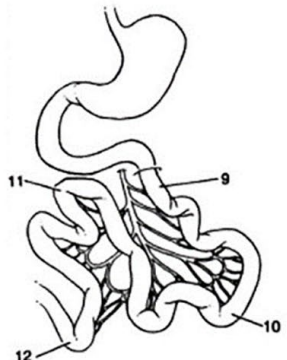


Рис. 1. Стандартный бланк для оценки индекса перитонеального канцероматоза.

от 7 до 39 и от 5 до 39 баллов в контрольной и основной группах соответственно. Более детальное распределение по степени поражения брюшины представлено в таблице 1.

Средний показатель индекса PCI в основной группе составил 23,1, а в контрольной – 23,7 балла. При сравнении посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни уровень значимости составил 0,642. Следовательно распределение пациенток между группами по степени поражения брюшины является случайным.

Продолжительность госпитализации после лечения проводимого на 1 этапе исследования в контрольной и основной группах в среднем составила 7,2 дня (диапазон от 5 до 13 дней) и 7,6 дней (диапазон от 6 до 12 дней), соответственно. Статистически значимых различий между группами по данному показателю выявлено не было.

В дальнейшем пациенткам из обеих групп проводили 6 курсов системной ПХТ по схеме ТС. Для пациенток из контрольной группы данная терапия была единственной. В основной группе лечение проводилось в режиме двунаправленной химиотерапии с добавлением сеансов ВАХД между курсами внутривенной ПХТ. Каждой из пациенток был проведен как минимум 1 сеанс ВАХД, два сеанса были проведены у 72 пациенток, по три сеанса – у 69 пациенток. Таким образом всего было проведено 220 сеансов ВАХД у 79 пациенток, в среднем по 2,8 сеанса у каждой пациентки. Продолжительность каждого сеанса составила от 62 до 87 минут, в среднем – 74 минуту. Продолжительность госпитализации после выполнения ВАХД варьировала от 2 до 5 дней, в среднем 3 дня. Также в основной группе было проведено 404 курса системной ПХТ, то есть в среднем 5,6 курса на одного пациента. В контрольной группе всего проведено 384 сеанса ПХТ у 67 пациенток, что составляет 5,7 курса на человека. Исследование прямого эффекта воздействия ВАХД на метастатически изменённую брюшину проводилось

в основной группе посредством оценки динамики индекса PCI, морфологической картины лекарственного патоморфоза и объёма асцитической жидкости в процессе диагностической лапароскопии при 2-м и 3-м сеансах РИРАС.

Непосредственные результаты

Как было указано ранее в основной группе распределение пациентов по степени поражения брюшины было следующим: от 1 до 10 баллов по шкале PCI у 6 пациенток (7,6 %); от 11 до 20 баллов – у 26 (32,9 %); от 21 до 30 баллов – у 29 (36,7 %) и у 18 (22,8 %) пациенток было выявлено наиболее массивное поражение брюшины 31–39 баллов. Иными словами, на момент выявления заболевания тотальное поражение брюшины метастазами было у 92,4 % пациенток. При повторной оценке во время 2-й процедуры ВАХД было отмечено существенное снижение PCI практически у всех пациенток. Так опухолевые элементы более не определялись у 31 пациентки (PCI 0 баллов), что составляет 43 % случаев; у одной пациентки (1,3 %) PCI составил 17 баллов. В остальных 40 случаях (50,6 %) значения данного показателя находились в диапазоне от 1 до 10 баллов. Таким образом уже на 2-м сеансе ВАХД отмечено, что полная регрессия тотального канцероматоза произошла в 43 % случаев, а в 50,6 % случаев тотальный канцероматоз трансформировался в ограниченный, что соответствует частичной регрессии.

По результатам гистологического исследования биопсийного материала, взятого во время второго сеанса ВАХД было установлено, что патоморфоз IV степени (полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток) был выявлен у 40 пациенток, что составляет 55,5 % случаев. Это расхождение с клинически определяемым патоморфозом в пользу морфологического патоморфоза обусловлено тем, что метастазы на брюшине на этапах лекарственного патоморфоза первоначально претерпевали

Таблица 1. PCI в основной и контрольной группах

Индекс перитонеального канцероматоза	Основная группа	Контрольная группа
От 1 до 10 баллов	6	4
От 11 до 20 баллов	26	30
От 21 до 30 баллов	29	35
От 31 до 39 баллов	18	16

замещение фиброзной тканью, выглядевшей при видеоэндоскопической ревизии как метастазы, а при морфологическом исследовании фиксировался полный лекарственный патоморфоз с тотальным замещением метастаза фиброзными элементами.

III степень патоморфоза была выявлена в 17 случаях (23,6 %), II степень – в 13 случаях (18,1 %), а I степень – всего у 2 пациентов (2,8 %). Иными словами, полная морфологическая регрессия перитонеального канцероматоза состоялась более чем у половины пациенток (55,5 %), а частичная – у 41,7 %. Совокупно эффективный морфологический ответ составил 97,2 %.

При оценке индекса PCI во время проведения 3-го сеанса ВАХД (69 пациенток) видимые поражения брюшины отсутствовали уже в 58 случаях (84,0 %), в 11 (16,0 %) значение индекса не превышало 6 баллов. Гистологически опухолевый патоморфоз IV степени был установлен в 50 случаях (72,5 %), III степень – в 10 (14,5 %) случаях, II степень – в 5 (7,2 %) случаях и у 4 (5,8 %) пациенток выявлена I степень патоморфоза. То есть, полная клиническая регрессия перитонеального канцероматоза на 3-м сеансе ВАХД составила 84,0 % против 43 % при 2-м сеансе, а полная морфологическая регрессия отмечена у 72,5 % при 3-м сеансе ВАХД против 55,5 % при втором сеансе.

При контрольной диагностической лапароскопии через 6 мес. по окончании лечения признаки поражения брюшины отсутствовали у всех 47 пациенток (100 %). При этом у 36 (76,6 %) из них был выявлен лекарственный патоморфоз опухоли IV степени, у 9 (19,2 %) – III степени, и всего у двоих I и II степеней (по 2,1 %).

Аналогичная динамика была отмечена в отношении объема асцитической жидкости в брюшной полости. В начале исследования в основной группе асцит отсутствовал всего у одной пациентки (1,2 %), объем до 1 л был выявлен в 38 случаях (48,1 %), от 1 до 2 литров – в 14 случаях (17,7 %), 7 пациенток (8,9 %) имели от 2 до 3 литров свободной жидкости в брюшной полости, еще 6 (7,6 %) – от 3 до 4 литров, а массивный асцит объемом более 4 литров был выявлен в 13 случаях (16,5 %). В ходе второго сеанса ВАХД в подавляющем большинстве случаев (59 из 72, то есть 81,9 %) асцит более не определялся, в остальных 13 случаях (18,1 %) его объем не превышал 200 мл. В ходе 3-го сеанса ВАХД всего у 3 пациентов из 69 (4,4 %) было выявлено незначительное количество экс-

судата (объем не более 200 мл). Соответственно, асцит резорбировался полностью у 95,6 % пациенток к 3-му сеансу РИПАС. При контрольной лапароскопии через 6 мес. после завершения терапии всего у 1 (2,1 %) из 47 пациенток было выявлено незначительное количество экссудата объемом не более 100 мл. При этом во всех 47 случаях (100 %) клинических проявлений асцитического синдрома не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного исследования авторами были изучены непосредственные результаты стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом, дополненного внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением. В ходе второго сеанса ВАХД у 31 пациентки (43 %) выявлена полная клиническая регрессия перитонеального канцероматоза, а по результатам гистологического исследования биопсийного материала у 40 пациенток (55,5 %) был зарегистрирован лечебный патоморфоз IV степени (полная морфологическая регрессия). При проведении 3-го сеанса ВАХД было отмечено дальнейшее развитие терапевтического эффекта: полная регрессия метастазов на брюшине зарегистрирована у 58 пациенток (85,3 %), а морфологически определяемый патоморфоз IV степени у 50 человек (73,5 %). В дальнейшем при диагностической лапароскопии через 6 мес. от момента завершения лечения полная клиническая регрессия была выявлена у всех пациенток (100 % случаев), а у 36 человек (76,6 %) был установлен лекарственный патоморфоз IV степени, что соответствует полной морфологической регрессии канцероматоза брюшины и долгосрочном эффекте проведенного лечения.

Аналогичная положительная динамика была отмечена и в отношении частоты встречаемости и выраженности асцита. Так в начале исследования он был выявлен у всех пациенток основной группы, кроме одной, что составило 98,8 %. При этом на момент проведения второго сеанса ВАХД была отмечена полная резорбция асцита у 59 пациенток (81,9 %). Этот тренд отмечался на протяжении всего трека исследования и сохранялся после завершения терапии (на момент проведения контрольной диагностической лапароскопии синдром асцита не зарегистрирован ни в одном случае). Данный эффект

является клинически значимым, поскольку приводит к существенному улучшению общего состояния и, как следствие, значительно улучшает переносимость проводимого лечения и качество жизни пациенток.

Наши наблюдения позволяют сделать несколько выводов.

1) Проведение внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением совместно со стандартным комбинированным лечением по поводу впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом позволяет достичь к 3-му сеансу ВАХД полной клинической регрессии (PCI = 0) канцероматоза брюшины у 85,3 % пациенток, полной морфологической регрессии канцероматоза (лекарственный патоморфоз IV степени по Лавниковой) – у 73,5 % пациенток, и полной резорбции асцита – у 81,9 % пациенток.

2) При лапароскопическом контроле через 6 мес. по завершении лечения полная клиническая

регрессия отмечена в 100 % случаев, полная морфологическая регрессия – в 76,6 % случаев, синдром асцита отсутствовал у 100 % пациенток. Выявленная тенденция на наш взгляд свидетельствует о пролонгированном и стойком терапевтическом воздействии ВАХД на перитонеальный канцероматоз, сопровождающий впервые выявленный рак яичников.

3) Представляется перспективным провести сравнительную оценку основной и контрольной групп исследования с точки зрения отдаленных результатов лечения путем сопоставления длительности безрецидивного периода и общей выживаемости.

4) Полученные результаты позволяют рассматривать возможность расширения показаний к применению ВАХД в качестве метода паллиативной и симптоматической помощи у пациенток на терминальной стадии заболевания, сопровождающейся интенсивным накоплением асцита.

Список источников

1. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Алешикова О. И., Кузнецов И. Н. Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников. Практическая онкология. 2014;15(4):186–195. EDN: TROQHL
2. Степанов И. В., Падеров Ю. М., Афанасьев С. Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014;(5):45–53. EDN: SYCYOH
3. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, et al. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. Gynecol Oncol. 2013 Jul;130(1):107–114.
4. Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Хомяков В. М., Усков А. Д., Андреева М. А. и др. Описание первого клинического случая комбинации хирургической циторедукции и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении рака яичников. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2021;10(2):41–47. <http://doi.org/10.17116/onkolog20211002144>
5. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. Semin Surg Oncol. 1998;14(3):254–261. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2388\(199804/05\)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2388(199804/05)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u)
6. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. Surg Endosc. 2000 Jan;14(1):51–55.
7. Schmid BC, Oehler MK. New perspectives in ovarian cancer treatment. Maturitas. 2014 Feb;77(2):128–136.
8. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. Eur J Surg Oncol. 2018 Jul;44(7):991–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.014>
9. Teixeira Farinha H, Grass F, Labgaa I, Pache B, Demartines N, Hübner M. Inflammatory Response and Toxicity After Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy. J Cancer. 2018;9(1):13–20. <https://doi.org/10.7150/jca.21460>
10. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, et al. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. Eur J Surg Oncol. 2017 Nov;43(11):2178–2183. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.010>
11. Hübner M, Teixeira Farinha H, Grass F, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloser D, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:6852749. <https://doi.org/10.1155/2017/6852749>

12. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2016 Apr 29;14:128. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0892-7>
13. Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Frstrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918777036. <https://doi.org/10.1177/1758835918777036>
14. De Simone M, Vaira M, Argenziano M, Berchialla P, Pisacane A, Cinquegrana A, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*. 2020 Apr 30;8(5):102. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050102>
15. Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919846402. <https://doi.org/10.1177/1758835919846402>

Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; первый заместитель генерального директора, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Асташов Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592, Scopus Author ID: 6508241054

Андреева Марина Александровна – заведующая патологоанатомическим отделением, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-7655>, Scopus Author ID: 57361832600

Туриев Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, AuthorID: 610061

Усков Антон Дмитриевич – врач-онколог онкогинекологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Вклад авторов:

Дзасохов А. С. – разработка концепции исследования, выполнение хирургического этапа работы, формирование и ведение базы данных, обработка материала, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста, итоговые выводы;

Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии;

Асташов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность;

Андреева М. А. – морфологическое исследование послеоперационного материала;

Туриев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчёт доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов;

Усков А. Д. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчёт доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Н. С. Кузнецова, С. В. Гурова[✉], А. С. Гончарова, Е. В. Заикина, М. А. Гусарева, М. С. Зинькович

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ gurova.sophie@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Глиобластома (ГБМ) является наиболее злокачественной и часто встречающейся первичной опухолью центральной нервной системы. В течение последних лет ГБМ классифицировали и лечили в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая подразделяет ее на первичную и вторичную. Считается, что ГБМ происходит из глиальных клеток, имеет диффузный характер роста, однако ее этиология и патофизиология не вполне изучены на сегодняшний день. Быстрое прогрессирование опухоли, её анатомическая локализация в головном мозге часто ограничивают эффективность терапевтических вмешательств. Несмотря на все научно-технические достижения, ГБМ остается неизлечимым заболеванием с медианой выживаемости пациентов примерно 18 мес. Стандартные схемы лечения, включающие в себя максимальное хирургическое удаление опухоли с последующим облучением и химиотерапией, не обеспечивают удовлетворительных результатов.

Значительные успехи в понимании молекулярной патологии ГБМ и связанных с ней сигнальных путей открыли возможности для новых методов лечения впервые диагностированных и рецидивирующих опухолей. Многоцелевой терапевтический подход, направленный на использование соединений, способных ингибировать более чем одну конкретную молекулярную мишень, представляет собой многообещающую альтернативу стандартным методам лечения. В настоящее время изучаются такие инновационные варианты лечения как применение низкомолекулярных ингибиторов, нацеленных на нарушение сигнальных путей, иммунотерапия, включающая ингибиторы контрольных точек, онколитические вакцины, CAR-T-терапия, использование систем доставки лекарств. С точки зрения применения инновационного подхода особый интерес представляет разработка систем адресной доставки лекарств, так как именно эта стратегия выглядит наиболее перспективной в связи с ее способностью увеличивать биодоступность и эффективность как стандартных, так и впервые тестируемых препаратов. В данном обзоре обсуждаются результаты доклинических и клинических исследований инновационных терапевтических подходов, их преимущества и недостатки. Ожидается, что реализация междисциплинарного подхода способна объединить результаты передовых исследований в этой области, привести к созданию новых обнадеживающих терапевтических стратегий в отношении пациентов с ГБМ.

Ключевые слова:

глиобластома, наночастицы, иммунотерапия, низкомолекулярные ингибиторы

Для корреспонденции:

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кузнецова Н. С., Гурова С. В., Гончарова А. С., Заикина Е. В., Гусарева М. А., Зинькович М. С. Современные подходы к терапии глиобластомы. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 52-64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-6>, <https://elibrary.ru/iicmmc>

Статья поступила в редакцию 08.06.2022; одобрена после рецензирования 17.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Кузнецова Н. С., Гурова С. В., Гончарова А. С., Заикина Е. В., Гусарева М. А., Зинькович М. С., 2023

MODERN APPROACHES TO GLIOBLASTOMA THERAPY

N. S. Kuznetsova, S. V. Gurova[✉], A. S. Goncharova, E. V. Zaikina, M. A. Gusareva, M. S. Zinkovich

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ gurova.sophie@gmail.com

ABSTRACT

Glioblastoma (GBM) is the most malignant and the most common primary tumor of the central nervous system. During the last several years GBM has been classified and managed according to the World Health Organization (WHO) criteria which subdivide it into primary and secondary GBM. As it is suggested, GBM originates from glial cells and has a diffuse growth pattern, but its etiology and pathophysiology are poorly investigated up to date. Its rapid progression and anatomical location in the brain often limits the effectiveness of therapeutic interventions. Despite all scientific and technological advances, GBM remains an incurable disease with a median survival of approximately 18 months. Standard treatment options involving maximal safe resection of the tumor followed with radiotherapy and chemotherapy do not provide satisfactory results.

Better understanding of the molecular pathology of GBM and its associated signaling pathways has opened up possibilities for new treatments for newly diagnosed and relapsing tumors. A multitargeted therapeutic approach using compounds capable of inhibiting more than one specific molecular target is a promising alternative to conventional therapies.

Currently, specialists study such innovative treatment options as small molecule inhibitors aimed at signaling pathway disruptions, immunotherapy, including checkpoint inhibitors, oncolytic vaccines, CAR T-cell therapy, and drug delivery systems. In terms of an innovative approach, the elaboration of targeted drug delivery systems is of particular interest, since this strategy looks the most promising due to its ability to increase the bioavailability and effectiveness of both standard and newly tested agents. This review discusses results of preclinical and clinical studies of innovative therapeutic approaches, their advantages and disadvantages. An interdisciplinary approach is expected to be able to combine the results of cutting-edge research in this area and to provide novel promising therapeutic strategies for patients with GBM.

Keywords:

glioblastoma, nanoparticles, immunotherapy, small-molecule inhibitors

For correspondence:

Sofya V. Gurova – junior research fellow of the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kuznetsova N. S., Gurova S. V., Goncharova A. S., Zaikina E. V., Gusareva M. A., Zinkovich M. S. Modern approaches to glioblastoma therapy. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 52-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-6>, <https://elibrary.ru/iicmmc>

The article was submitted 08.06.2022; approved after reviewing 17.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (ГБМ) является наиболее злокачественной и часто встречающейся первичной опухолью центральной нервной системы (ЦНС), составляющей 30 % всех опухолей ЦНС [1]. Считается, что ГБМ происходит из глиальных клеток, имеет диффузный характер роста, а ее этиология и патофизиология не вполне еще изучены на сегодняшний день [2]. В течение последних лет ГБМ классифицировали и лечили в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая подразделяет ее на первичную и вторичную [3]. Согласно ВОЗ первичная ГБМ возникает *de novo*, по своей природе агрессивная, характерна в основном для пожилых людей (медиана возраста 62 года), в то время как вторичная развивается посредством злокачественной прогрессии из менее агрессивных опухолей, таких как диффузная астроцитома (grade II) или анапластическая астроцитома (grade III) и проявляется у более молодых пациентов (медиана – 45 лет) [3]. Хотя ГБМ может возникнуть в любом возрасте, следует отметить, что заболеваемость увеличивается с возрастом, при этом средний возраст постановки диагноза составляет около 65 лет, медиана общей выживаемости составляет около 15–18 мес., а средний промежуток времени до рецидива – около 7 месяцев, при этом 5-летняя выживаемость составляет менее 10 % [4].

На сегодняшний день стандарт лечения пациентов с ГБМ предполагает максимальную хирургическую резекцию с последующей лучевой и химиотерапией, в качестве препарата первой линии используют темозоломид (ТМЗ) [4]. Из-за высокой степени инвазивности радикальная резекция первичной опухолевой массы не приводит к полному излечению, так как инфильтрирующие опухолевые клетки неизменно остаются в окружающих тканях. В связи с этим требуются проведение дальнейших этапов лечения в виде лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) для предотвращения прогрессирования и/или рецидива заболевания [4; 5]. ЛТ – один из способов борьбы со злокачественными новообразованиями/клетками, основанный на использовании ионизирующего излучения. Смерть клеток вызывается двумя причинами: клеточным стрессом и повреждением ДНК, представленными в виде одноцепочечных и двухцепочечных разрывов [5].

Химиотерапевтический этап основан на применении ТМЗ, который относится к классу алкилирующих агентов со способностью преодолевать гемато-

энцефалический барьер (ГЭБ). После абсорбции ТМЗ подвергается самопроизвольному гидролизу и превращается в активный метаболит 5-(3-метилтриазен-1-ил) имидазол-4-карбозамид, который далее гидролизует до катиона метилдiazония и 5-аминоимидазол-4-карбоксамид [6].

Механизм действия препарата реализуется за счет переноса электрофильной алкильной группы на нуклеофильный атом ДНК, происходит метилирование азотистых оснований ДНК аденина (в положении N3) и гуанина (положении N7). В то же время различные виды повреждений, формирующихся в ДНК, активируют специфические пути репарации, которые позволяют устранять повреждения и могут способствовать резистентности к радио- и химиотерапии. В связи с этим усилия исследователей направлены на разработку различных подходов к лечению ГБМ, нацеленных на новые молекулярные мишени, которые можно было бы использовать в качестве терапевтических альтернатив. Тем не менее, большинство из них терпят неудачу во время клинических испытаний [6–11]. Эти неудачи могут быть связаны с компенсаторными механизмами за счет активации системы репарации ДНК, высокой системной токсичностью, недостаточной стабильностью препаратов и другими факторами.

Тем не менее, новые подходы к созданию оптимизированных методов лечения, связанные с пониманием сложной биологии ГБМ, способны увеличить выживаемость пациентов с этим заболеванием [7].

В связи с этим **целью обзора** стало, рассмотрение некоторых вариантов разрабатываемых на сегодняшний день новых терапевтических стратегий, таких как ингибирование патологических сигнальных путей, иммунотерапевтические препараты, системы доставки лекарств, а также обсуждение их достоинств и недостатков.

1. Терапевтические мишени, связанные с сигнальным путем p53.

TP53 является одним из часто deregulированных генов при раке. Он кодирует белок p53, который связан с инвазией, миграцией, пролиферацией, предотвращением апоптоза и свойствами стволовых клеток ГБМ.

В норме p53 проявляет супрессорную активность, путем изменения экспрессии генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, дифференцировке стволовых клеток и клеточного старения. Обычно он активируется в ответ на повреждение ДНК, генотоксичность, активацию онкогенов, абер-

рантную передачу сигнала роста и гипоксию [8]. В нормальных условиях его активность низкая и контролируется белками MDM2 и MDM4 посредством убиквитинирования с последующей деградацией.

MDM2 и MDM4 действуют как онкогенные ингибиторы супрессивной активности p53 в отношении опухолей. MDM2 отрицательно регулирует p53, вызывая его деградацию в протеасоме. Таким образом, ингибирование взаимодействия MDM2/p53 для реактивации функции p53 является многообещающей стратегией лечения рака, в том числе ГБМ [9]. Транскрипция MDM2 индуцируется p53, создавая петлю отрицательной обратной связи. MDM4 в отличие от MDM2, который отвечает за расщепление p53, ингибирует этот белок, связывая его с домен активации транскрипции.

Амплификация MDM2 и MDM4 может инактивировать p53, что приводит к потере различных функций супрессоров опухолей: остановка роста, апоптоз, и старение [11; 12]. Было показано, что гены MDM2 и MDM4 амплифицируются и/или сверхэкспрессируются при нескольких различных типах рака [10].

P53 и интегрины $\alpha\beta 1$ так же играют важную роль в клеточных процессах, являясь частью пути конвергенции, который контролирует апоптоз злокачественных новообразований, что побуждает исследователей искать эффективные молекулы, которые могут регулировать обе мишени одновременно [11].

Например: идасанутлин (RG7388,) является ингибитором MDM2, имеет большую эффективность и селективность [12]. Он был признан привлекательной терапевтической стратегией реактивации p53 путем ингибирования MDM2 и MDM4, негативных супрессоров p53. Однако приобретенная резистентность и токсичность продолжают ограничивать разработку данного ингибитора MDM2 в качестве клинического противоопухолевого средств [13].

Нутлины принадлежат к цис-имидазолиновой группе молекул, которые были обнаружены путем скрининга химической библиотеки молекул, для изучения противораковой эффективности. Некоторые исследования на животных моделях показали, что лечение нутлинами, в частности nutlin3, приводило к увеличению концентрации p53, к усилению апоптоза и снижению онкогенности в клетках [14].

Позже были разработаны и протестированы в клинических испытаниях аналоги нутлина RG7388, MI77301, CGM097, MK8242 и AMG232. Было показано, что среди них AMG232 (KRT-232) является наиболее эффективным и селективным перораль-

ным ингибитором MDM2/p53 с благоприятными токсикологическими свойствами *in vitro* и *in vivo* [15]. AMG232 проявлял относительную селективность по отношению к стволовым клеткам wt-p53, был очень эффективен в ингибировании роста трехмерных опухолевых сфероидов [16]. Предполагается, что молекула будет иметь низкую скорость клиренса и длительный период полураспада у людей.

2. Ингибирование RTK.

Сигнальные каскады рецепторных тирозинкиназ (RTK) координируют внутриклеточную передачу сигналов в ответ на факторы роста, хемокины и другие внеклеточные стимулы для контроля биологических процессов [17]. В здоровых клетках активность рецепторов строго контролируется, а передача сигналов RTK регулирует клеточные процессы, такие как апоптоз, рост, выживание и трансляция. Активация RTK запускается связыванием внеклеточных лигандов, что приводит к олигомеризации рецепторов и аутофосфорилированию остатков тирозина в цитоплазматических доменах, что приводит к дальнейшей передаче сигнала, результатом которого является изменение экспрессии ряда белков важных для жизнедеятельности клетки [17; 18].

RTK включают более 50 различных рецепторов человека, среди которых, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR/HER/ERBB) [18]. Было продемонстрировано, что мутации RTK ассоциированы с возникновением и прогрессированием множественных злокачественных новообразований, в том числе ГБМ.

Большое количество исследований показало, что злокачественные новообразования, в том числе ГБМ, характеризуются активным ангиогенезом за счет секреции регуляторных факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [19].

Семейство тромбоцитарного фактора роста (PDGF) необходимо для широкого спектра физиологических процессов, таких как миграция и пролиферация перicyтов, которые способствуют формированию и правильному функционированию кровеносных сосудов. Дерегулированная активность PDGFR способствует возникновению различных патологических состояний, и, следовательно, члены семейства PDGF/PDGFR являются важными терапевтическими мишенями [20].

Существует три основных подхода к ингибированию пути PDGF/PDGFR: 1) секвестрация лиганда нейтрализующими антителами, растворимыми внеклеточными частями рецепторов; 2) нарушение взаимодействия между лигандом и рецептором путем блокирования рецептора специфическими для рецептора антителами или низкомолекулярными ингибиторами; 3) использование низкомолекулярных ингибиторов для блокирования киназной активности PDGFR [21].

Иматиниб является одним из таких препаратов, оказывающих ингибирующее действие на PDGFR. Хотя иматиниб обладает активностью в отношении других злокачественных новообразований, он не показал значительной активности в отношении ГБМ во время клинических исследований. Рост опухоли и общая выживаемость оставались неизменными независимо от того, использовался препарат в моно- или комбинированной терапии [22; 23].

Тандутиниб – еще один ингибитор PDGFR, который показал незначительный терапевтический эффект в клинических испытаниях при рецидивирующей ГБМ. AG1433 является другой молекулой, ингибирующей PDGFR, которая доказала свою активность в доклинических исследованиях на нескольких клеточных линиях HGG (глиом высокой степени злокачественности) *in vitro*. В 2019 г. он был протестирован на 11 и 15 клеточных линиях HGG с лучевой терапией и без нее. Было обнаружено, что молекула AG1433 является эффективной, однако комбинация с облучением не увеличивает его активность [23].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет решающую роль не только в стимуляции роста опухолевых сосудов, но и в формировании иммунодепрессивного состояния. VEGF может ингибировать функцию Т-клеток, усиливать привлечение регуляторных Т-клеток (Treg) и супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC), препятствовать дифференцировке и активации дендритных клеток (ДК) [23]. Семейство VEGF включает VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и фактор роста плаценты (PlGF). Эти лиганды с различной аффинностью связываются с тремя эндотелиальными рецепторными тирозинкиназами: VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3 [24].

VEGF способствует ангиогенезу опухоли за счет стимуляции, пролиферации и выживания эндотелиальных клеток, а также увеличения проницаемости сосудов и рекрутирования сосудистых клеток-предшественников из костного мозга. В отличие от формирования зрелых сосудов в нормальных условиях, внутриопухолевые сосуды сложны, де-

зорганизованы, нерегулярны и негерметичны, что приводит к гипоксии и неэффективной доставке противоопухолевых агентов в микроокружение опухоли [24]. Совокупность этих факторов позволяет рассматривать ингибитор ангиогенеза в качестве одного из вариантов противоопухолевой терапии.

Однако, отсутствие противоопухолевого эффекта при применении ингибитора VEGF, наблюдаемое в некоторых моделях ортотопических ксенотрансплантатов ГБМ у грызунов, может быть обусловлено снижением проницаемости и вазогенным отеком головного мозга. Несколько механизмов адаптивной резистентности могут нейтрализовать потенциальную первоначальную пользу, обеспечиваемую антиангиогенной терапией. В условиях ингибирования передачи сигналов VEGF опухоль и ее микроокружение высвобождают альтернативные проангиогенные факторы роста для стимуляции VEGF-независимого ангиогенеза, который дополнительно усиливается за счет рекрутирования проангиогенных миелоидных клеток [24; 25].

Одним из вариантов антиангиогенной терапии является бевацизумаб представляющей собой антитело к VEGF. Хотя бевацизумаб стал стандартной частью лечения рецидивов ГБМ, многочисленные исследования показали, что он, тем не менее, не увеличивает выживаемость [25–27].

Предполагается, что одновременное введение низкомолекулярных ингибиторов VEGF и PDGF может оказать положительное влияние на результаты химиолучевого лечения. Сорафениб представляет собой многоцелевой ингибитор RTK, который активен при VEGF (VEGFR-2 и –3) и PDGF (PDGF β и Kit). В доклинической оценке на клетках U87, вводимый в режиме монотерапии, продемонстрировал значительное улучшение выживаемости, однако при клинических исследованиях положительная динамика отсутствовала. Ваталаниб (PTK787) еще один из низкомолекулярных ингибиторов VEGFR, PDGFR и c-Kit., который в ходе клинических исследования для лечения ГБМ, продемонстрировал безопасность и переносимость [26]. Вандетаниб (ZD6474), низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ VEGFR, EGFR и RET 23, в сочетании с другими химиотерапевтическими агентами в клинических испытаниях у пациентов с ГБМ показал хорошую переносимость, но показатель выживаемости существенно не изменился. Неудовлетворительный результат может быть связан с рядом проблем, таких как гетерогенность, неспособность преодоления ГЭБ [26].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) играет центральную роль в клеточном делении, миграции, адгезии, дифференцировке и апоптозе. При связывании с лигандами EGFR активируется путем гомодимеризации или гетеродимеризации на клеточной поверхности, что приводит к фосфорилированию его внутриклеточного тирозинкиназного домена. Как показали исследования, амплификация и мутация EGFR являются наиболее распространенными генетическими изменениями, встречающимися более чем в 50 % случаев ГБМ [26; 27].

Многие ингибиторы EGFR такие как эрлотиниб, gefитиниб и лапатиниб, широко оценивались в клинике для лечения ГБМ. Gefитиниб в неоадьювантном режиме показал, что его концентрация в опухоли была в 20 раз выше, чем в плазме, но это открытие не было связано с ингибированием нижестоящего пути. Таким образом, препарат эффективно действует на рецептор EGFR, но не влияет на нижестоящие мишени этого пути. Такое же заключение возможно об эрлотинибе и лапатинибе [27]. Эти исследования показывают, что EGFR первого поколения не эффективно ингибируют передачу сигналов EGFR при ГБМ, и вышеупомянутое наблюдение может быть причиной неудачи этих препаратов.

Еще одним из селективных ингибиторов EGFR является AZD3759, который эффективно проникает через ГЭБ, имеет свободную концентрацию в крови, спинномозговой жидкости и тканях головного мозга.

Основными проблемами современных стратегий нацеливания на EGFR являются отсутствие проницаемости ГЭБ, молекулярная гетерогенность ГБМ и необходимость повышения специфичности низкомолекулярных ингибиторов мутаций EGFR [27].

2.1. Терапевтические мишени, связанные с ингибированием пути PI3K/Akt/mTOR.

В ряде исследований было показано, что при ГБМ часто активируется передача сигналов через PI3K/AKT/mTOR.

PI3K/AKT/mTOR, центральным компонентом которого является фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), а также киназы AKT и mTOR считается одним из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм. Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR рассматривается как многообещающая мишень современной комбинированной терапии. Ряд ин-

гибиторов, нацеленных на ключевые компоненты этого пути, проходят клинические испытания.

2.1.1. Ингибиторы PI3K.

PI3K участвует в пролиферации, дифференцировке, миграции, метаболизме и выживании и подразделяют на три класса в зависимости от их субстратной специфичности и гомологической последовательности. Растущее количество доклинических и клинических данных свидетельствует о том, что ингибиторы PI3K предлагают многообещающие варианты лечения онкологических заболеваний, включая ГБМ [28].

Один из ингибиторов PI3K бупарлисиб перспективен для лечения ГБМ из-за его способности проникать через ГЭБ. В моделях ксенотрансплантатов бупарлисиб продемонстрировал противоопухолевую активность независимо от статуса EGFR. Кроме того, проявилась синергетическая активность бупарлисиба в комбинации с TMZ в ксенотрансплантатах мышей. Однако клинические результаты показали недостаточное ингибирование общего сигналинга переносимыми дозами у пациентов с рецидивом. Причина отсутствия эффективности заключается в том, что путь PI3K не может быть полностью заблокирован в опухолевых тканях. Недавние исследования показали, что бупарлисиб в сочетании с ингибитором PARP рупарлизом, показывает улучшенную противоопухолевую эффективность по сравнению с монотерапией этими молекулами [29].

Также было показано, что PQR309 (бимиралисиб) является эффективным ингибитором PI3K/mTOR с хорошим проникновением через ГЭБ. Данная молекула оказывает сильное ингибирующее действие на PI3K, нежели на mTOR. Было подтверждено, что бимиралисиб обладает противоопухолевой активностью против ГБМ *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, комбинация данной молекулы с ингибитором AKT показывает сильную активность против ГБМ в модели ксенотрансплантата клеточной линии LN-229 63 на мышах BALB/c Nude [30].

Еще одним ингибитором PI3K и mTOR с хорошими фармакокинетическими параметрами является GNE-493. Однако его плохое проникновение в мозг ограничивает его использование в качестве лечения ГБМ. Данную молекулу использовали в качестве исходного соединения для получения его аналогов с улучшенной проницаемостью за счет уменьшения числа доноров водородных связей. Одним из таких аналогов является GNE-317. Он был разработан, учитывая вышеупомянутые недочеты,

и является эффективным проникающим в мозг ингибитором PI3K [30; 31].

Ингибитор PI3K/mTOR воксталисб показал хорошую активность на ксенотрансплантатах ГБМ как в монотерапии, так и в сочетании с обычными терапевтическими средствами [31].

2.1.2. Ингибиторы АКТ/mTOR.

Помимо PI3K, такие компоненты данного сигнального пути как АКТ и mTOR также вносят вклад в развитие и прогрессирование ГБМ. Как было показано, повышение уровня активированной фосфорилированной АКТ, как и гиперактивация mTOR способствуют неконтролируемому росту клеток ГБМ и снижению выживаемости, в связи с чем, их можно рассматривать в качестве возможных терапевтических мишеней [32–34].

В частности, GDC-0068 (ипатасертиб), является высокоселективным АТФ-конкурентным ингибитором рап-АКТ, который приводит к повышенной антипролиферативной активности в клеточных линиях с активацией PI3K/АКТ. Доклинические данные показали, что ипатасертиб может усиливать противоопухолевую активность классических химиотерапевтических препаратов [35].

Среди ингибиторов mTOR сиролимус, темсиролимус и эверолимус одобрены FDA. Сиролимус, хорошо изученный препарат с противогрибковым, иммунодепрессивным и противоопухолевым действием, является антибиотиком-макролидом. Сиролимус известен своей способностью ингибировать сигнальный путь mTOR и широко изучался на предмет его терапевтического потенциала [36].

Паломин 529 (P529) представляет собой двойной ингибитор mTORC1/2, который может повышать эффективность лучевой терапии за счет задержки механизма репарации ДНК [37]. P529 хорошо проникает в мозг, что обеспечивает поддержку для дальнейшей оценки его применения в лечении ГБМ. AZD2014 также является двойным ингибитором mTORC1/2, который усиливает радиочувствительность как *in vitro*, так и в ортотопических условиях *in vivo*. Предполагается, что двойной ингибитор mTORC1/2 может быть подходящим радиосенсибилизатором для лечения ГБМ [38].

Рапалинк-1 представляет собой ингибитор mTOR третьего поколения, который состоит из сиролимуса и MLN0128. Он показал хорошую ингибирующую активность у мышей с внутримозговыми ксенотрансплантатами U87MG, хорошо переносился и значительно улучшал выживаемость.

На текущий момент появляется большое количество таргетных препаратов, нацеленных на путь PI3K/Akt/mTOR, которые проходят доклинические или клинические испытания. Тем не менее, таргетная терапия ГБМ еще не продемонстрировала заметных преимуществ клинической выживаемости. В настоящее время есть несколько возможных причин ограниченного эффекта: 1) ГЭБ, поэтому таргетные препараты не могут достигать эффективных концентраций; 2) гетерогенность ГБМ [39].

3. Иммуноterapia.

На протяжении долгого времени, на основании экспериментальных данных ЦНС рассматривали как «иммуннопривилегированную» систему из-за небольшого количества антигенпрезентирующих клеток (АПК) и ограниченного проникновения лимфоцитов через ГЭБ. В настоящее время некоторые исследования опровергли данный постулат и продемонстрировали проникновение активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ, тем самым показав, что ЦНС взаимодействует с иммунной системой [40]. При разнообразных патологических процессах происходит изменение в проницаемости ГЭБ за счет противовоспалительных цитокинов. Вследствие этого в ткани ЦНС проникает большое количество иммунных клеток лимфоидного и миелоидного типа.

Однако в сравнение с другими солидными опухолями ГБМ характеризуется низкой инфильтрацией NK- и Т-клетками, тем не менее, в настоящее время активно разрабатываются различные стратегии иммунотерапии относительно злокачественных опухолей мозга. Основным принципом заключается в том, что иммунная система хозяина может разрушать опухоль при условии усиления эффекторной функции, это приводит к элиминированию раковых клеток за счет улучшения распознавания опухолевых агентов [41]. В основе иммунотерапии лежат такие стратегии как иммуномодулирующая цитокиновая терапия, противораковые вакцины, ингибиторы контрольных точек, CAR-T терапия.

3.1. Цитокиновая терапия.

В цитокиновой терапии используются медиаторы иммунной активации и пролиферации, такие как интерлейкины, интерфероны и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, для создания широкого противоопухолевого ответа. Интерлейкины активируют лимфоциты для инициации врожденных и адаптивных иммунных ответов.

Интерфероны индуцируют иммунные клетки и ингибируют ангиогенез при иммунотерапии рака [42].

Однако, назначение цитокиновой терапии пациентам с ГБМ малоэффективно в связи с коротким периодом полувыведения и ограниченной способностью преодолевать ГЭБ. Для решения этих проблем следует вводить высокие дозы цитокинов, которые в свою очередь могут приводить к цитокиновым штормам, аутоиммунным реакциям и системным побочным эффектам [43].

3.2. Ингибиторы иммунных контрольных точек.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) представляют собой молекулы, которые снижают активность регуляторных путей, ограничивающих активацию Т-клеток. Эти ингибиторы нацелены на взаимодействие с клеточными белками, препятствующими реализации цитотоксического эффекта Т-лимфоцитов [44]. Наиболее изученными молекулами для иммунотерапии рака с использованием ингибиторов ИКТ являются рецепторы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-1 (Programmed cell death 1) и его лиганд PD-L1 (Programmed death-ligand 1).

CTLA-4 и PD-1 экспрессируются на поверхности Т-клеток. Клетки опухоли, уклоняясь от иммунных, экспрессируют PD-L1. Однако, несмотря на положительные результаты, полученные в ходе доклинических испытаний, некоторые клинические исследования с использованием ингибиторов ИКТ (anti-PD-1 и anti-CTLA-4, отдельно и в комбинации) при ГБМ показали отсутствие улучшения выживаемости пациентов [45–47]. Эти и другие исследования выявили причины низкой эффективности этих ингибиторов: ГЭБ, низкая инфильтрация Т-клетками опухоли и многоуровневая иммуносупрессия с элементами опухолевого микроокружения [47].

3.3. Вакцины.

Вакцины известны как средство для стимуляции иммунных эффекторных клеток, их усиления инфильтрации в опухоли. Они подразделяются на основе нуклеиновых кислот, неоантигенов, пептидов и клеток. Терапевтические вакцины содействуют определению антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками для дальнейшего обнаружения и уничтожения ракового очага иммунной системой.

Вакцины на основе нуклеиновых кислот вводятся в виде сегмента генов, ДНК или РНК, кодирующих опухолевые антигены и вызывающих иммунный ответ. Вакцины, содержащие РНК, имеют определённые

преимущества перед содержащими ДНК, это обусловлено прямой трансляцией антигенных белков и более высокой безопасностью. Однако не стоит забывать, что «чистые» РНК восприимчивы к нуклеазам и могут быть разрушены до трансфекции АПК [48].

Неоантигенные вакцины представляют собой новые эпитопы, возникающие в результате мутаций в геноме опухолевых клеток. Они обладают высокой специфичностью, антигенностью и безопасностью [48]. На стадии первых клинических испытаний находится персонализированная комбинированная вакцина GAPVAC-101, с содержанием неоантигена и немутированного антигена нацеленную против ГБМ.

Клеточные вакцины в основном создают с использованием дендритных клеток (ДК), которые отвечают за активацию адаптивного иммунитета и стимуляцию В- и Т-лимфоцитов. В этом типе иммунотерапии ДК выделяют из крови пациентов для стимуляции антигенпрезентирующих свойств *in vitro*, а затем вводят пациенту обратно для активации эффекторных клеток [49]. Преимущества терапии этим видом вакцин заключаются в индукции противоопухолевого Т-клеточного ответа, повышении иммуногенности опухоли благодаря усилению антигенпрезентирующих функций ДК и способности связывать врожденный иммунитет с адаптивным. Это важно, в частности при низкоиммунологических опухолях, таких как ГБМ [50].

3.4. Т-клетки химерного антигенного рецептора (CAR).

Адоптивная Т-клеточная иммунотерапия представляет собой антиген-специфический подход, основанный на преобразовании собственных иммунных клеток больного. Т-клетки, полученные от пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходят модификацию вне человеческого организма. В результате модификации Т-лимфоцит приобретает опухолеспецифический химерный антигенный рецептор (CAR) для обеспечения более эффективного распознавания мишени [51].

Одним из барьеров, влияющих на эффективность CAR-Т-клеточной терапии при солидных опухолях, таких как ГБМ, является высокая гетерогенность и разнообразная экспрессия опухолевых антигенов. Создание CAR Т-клеток, нацеленных на несколько антигенов, путем экспрессии нескольких CAR на Т-клетках рассматривается как подход к преодолению этого ограничения [37].

4. Альтернативные системы доставки лекарств.

Поиск альтернативных эффективных методов лечения связан не только с появлением новых терапевтических агентов, но и с разработкой систем доставки лекарств. Системная доставка препаратов рассматривается как многообещающая и универсальная перспектива, способная преодолеть неудачу системного введения лекарств. В этой сфере исследования есть ряд материалов, которые можно использовать для увеличения поглощения клетками химиотерапевтических препаратов. В некоторых работах были продемонстрированы результаты работы в области применения наноструктур различных по размерам, физико-химическим свойствам и формам лечения онкологических заболеваний. В свой состав они могут включать липидные и/или полимерные материалы, которые способны генерировать такие структуры, как липосомы, мицеллы, экзосомы, полимерные и неорганические наночастицы, полимерные конъюгаты. В связи с этим их свойства зависят от используемых компонентов, которые определяют их дальнейшую функцию [52].

Каждая наноструктура должна быть тщательно изучена и спроектирована для достижения максимального терапевтического эффекта с минимально возможными побочными действиями на организм. Большинство из них можно модифицировать таким образом, чтобы они реагировали на различные внутренние или внешние раздражители, что является преимуществом для контроля высвобождения инкапсулированных терапевтических веществ. Дизайн систем доставки лекарств должен быть специфичным, чтобы успешно нацеливаться на пораженную область, не затрагивая окружающие ткани [53].

Наночастицы (НЧ) представляют собой транспортные системы размером от 1 до 100 нм. Их использование может дать такие преимущества как предотвращение преждевременной деградации лекарственных средств в кровотоке, улучшенное проникновение в клетки, адресную доставку иммунных препаратов и усиление абсорбции [54]. Также НЧ используются для преодоления ГЭБ, который, как известно, является одной из основных причин, осложняющих доставку терапевтических молекул внутрь мозга, тем самым ограничивая их эффективность. Чтобы преодолеть это ограничение, современные терапевтические средства, загружают внутрь полимерных или липидных наноструктур, обладающих способностью проникать через ГЭБ.

Липидные наночастицы разделяются на категории в зависимости от физико-химических свойств и методов создания. К основным носителям на липидной основе относятся: 1) ниосомы, представляющие собой ламеллярные самособирающиеся структуры, состоящие из неионогенных поверхностно-активных веществ и холестерина; 2) трансферосомы, сходные с ниосомами и липосомами, состоящие из липидного бислоя, созданного из липидной матрицы, стабилизированной различными поверхностно-активными веществами; 3) липосомы, представляющие собой сферические везикулы, созданные липидным бислоем фосфолипидов; 4) твердые липидные наночастицы, состоящие из твердого липидного ядра и 5) наноструктурированные липидные носители, ядро которых содержит жидкую липидную фазу внутри твердой липидной фазы [55–58].

Твердые липидные наночастицы являются одной из недавно разработанных групп наночастиц на основе липидов. Они обладают способностью эффективно доставлять в многочисленные пораженные ткани как липофильные, так и гидрофильные лекарственные средства, а также другие терапевтические молекулы. Они снижают токсичность переносимой ими терапевтической молекулы, одновременно защищая их от клиренса ретикулоэндотелиальной системой. Присущая им способность плохо растворяться в воде приводит к контролируемому и замедленному высвобождению лекарственных средств, долговременная стабильность позволяет использовать их в течение длительного периода времени. На фоне многих преимуществ твердые липидные наночастицы имеют ряд недостатков: вытеснение инкапсулированного терапевтического средства, склонность к гелеобразованию и низкая эффективность инкапсуляции. Низкая эффективность инкапсуляции обусловлена внутренней структурой липидного ядра, которая во время кристаллизации не создает пустые пространства, что затрудняет удержание потенциально инкапсулированного вещества внутри твердой фазы [56–59].

Полимерные наночастицы представляют собой стабильные структуры, которые обеспечивают контролируемое и замедленное высвобождение лекарственного препарата и могут быть модифицированы таким образом, чтобы реагировать на внешние или внутренние раздражители. В литературе большинство систем доставки наночастиц, которые использовались для лечения заболеваний головного мозга,

состоят из синтетических полимеров, таких как полиэтиленгликоль, полилактид, хитозан, поли(L-лактид-ко-гликолид) (PLGA), полиакриловая кислота (PAA), полилактид (PLA), поливиниловый спирт (PVA). Их химический состав влияет на стабильность, биоразлагаемость, биосовместимость, биораспределение, клеточную и субклеточную судьбу. Они могут быть модифицированы для упаковки и доставки терапевтических агентов в нужное место действия или для ответа на определенные физиологические и внешние раздражители [57; 58]. Одним из условий разработки полимерных наночастиц для медицинских применений является их биоразлагаемость, которая должна зависеть от терапевтического применения, места-мишени (органы, ткани, клеточные или субклеточные органеллы) и пути введения.

Эта система имеет негативное воздействие на человека: низкая растворимость и разложение в кислых побочных продуктах является ограничением для их использования при заболеваниях головного мозга. Кроме того, использование органических растворителей для получения большинства этих наночастиц является еще одним недостатком, который может вызвать проблемы повышенной токсичности [58].

Металлические наночастицы (МНЧ) представляют собой наноматериал для таргетной терапии и визуализации злокачественных опухолей головного мозга. Конъюгация пептидов или антител с поверхностью МНЧ позволяет напрямую нацеливаться на поверхность опухолевых клеток и потенциально нарушать активные сигнальные пути. Большинство МНЧ разрабатываются в качестве контрастных агентов для зондов магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) [59]. Тем не менее, большинство этих исследований является только доклиническими.

Среди МНЧ только наночастицы оксида железа (IONP) одобрены FDA для доклинических и диагностических исследований. Их уникальные свойства, такие как низкая токсичность, биосовместимость,

суперпарамагнитные свойства, отличная растворимость в воде и каталитическое поведение, делают их многообещающими кандидатами для биомедицинских применений [59].

Лекарственные препараты, созданные благодаря развитию нанотехнологий, в последнее десятилетие получили широкое применение в биомедицинской сфере. Эти составы могут быть неорганическими или органическими, различной формы и размера. Комбинация различных материалов придает этим наноструктурам их универсальные свойства и делает их такими привлекательными в наномедицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остается очевидной необходимость разработки новых эффективных методов лечения ГБМ. Решению этой непростой биомедицинской проблемы значительно способствует выраженный прогресс междисциплинарных исследований и полученные в ходе них многообещающие результаты. Одним из приоритетных направлений в этой области является разработка низкомолекулярных ингибиторов сигнальных путей, ассоциированных с развитием этого заболевания. Также пристального внимания заслуживает потенциальная возможность использования иммунотерапевтических стратегий, направленных на усиление функций иммунной системы в аспекте распознавания опухолевых клеток и последующего их уничтожения. С точки зрения применения инновационного подхода особый интерес представляет разработка систем доставки лекарств, что способно увеличить биодоступность и эффективность как уже одобренных противоопухолевых препаратов, так и новых перспективных соединений. Ожидается, что идеи, способные объединить наиболее выдающиеся результаты отдельных научных направлений, могут привести к созданию новых оснаждающих терапевтических подходов в отношении пациентов с ГБМ.

Список источников

1. Goenka A, Tiek D, Song X, Huang T, Hu B, Cheng SY. The Many Facets of Therapy Resistance and Tumor Recurrence in Glioblastoma. *Cells*. 2021 Feb 24;10(3):484. <https://doi.org/10.3390/cells10030484>
2. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016 Oct 1;20(5 Suppl):S2–8. <https://doi.org/10.1188/16.cjon.s1.2-8>
3. Кит О. И., Максимов А. Ю., Новикова И. А., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А., и др. Применение биосовместимых композитных структур (скаффолдов) в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):130–136. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-130-136>, EDN: XVDMLL

4. Fernandes GFDS, Fernandes BC, Valente V, Dos Santos JL. Recent advances in the discovery of small molecules targeting glioblastoma. *Eur J Med Chem.* 2019 Feb 15;164:8–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.033>
5. Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jul;15(7):422–442. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0003-5>
6. Росторгуйев Э. Е., Кит О. И., Гончарова А. С., Непомнящая Е. М., Волкова А. В., Заикина Е. В. и др. Изучение противоопухолевой эффективности комбинации бортезомиба и темозоломида на подкожных PDX-моделях глиобластомы человека. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;5:121. <https://doi.org/10.17513/spno.30191>, EDN: WXCLJZ
7. Sfifou F, Hakkou EM, Bouaiti EA, Slaoui M, Errihani H, Al Bouzidi A, et al. Correlation of immunohistochemical expression of HIF-1alpha and IDH1 with clinicopathological and therapeutic data of moroccan glioblastoma and survival analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Aug 17;69:102731. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102731>
8. Fang Y, Liao G, Yu B. Small-molecule MDM2/X inhibitors and PROTAC degraders for cancer therapy: advances and perspectives. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1253–1278. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.01.003>
9. Яковленко Ю. Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(4):28–35. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>, EDN: TBNEML
10. Daniele S, La Pietra V, Barresi E, Di Maro S, Da Pozzo E, Robello M, et al. Lead Optimization of 2-Phenylindolylglyoxyldipeptide Murine Double Minute (MDM2)/Translocator Protein (TSPO) Dual Inhibitors for the Treatment of Gliomas. *J Med Chem.* 2016 May 26;59(10):4526–4538. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01767>
11. Rew Y, Sun D. Discovery of a small molecule MDM2 inhibitor (AMG 232) for treating cancer. *J Med Chem.* 2014 Aug 14;57(15):6332–6341. <https://doi.org/10.1021/jm500627s>
12. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1100–1108. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70379-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70379-1)
13. Khoo KH, Verma CS, Lane DP. Drugging the p53 pathway: understanding the route to clinical efficacy. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Mar;13(3):217–236. <https://doi.org/10.1038/nrd4236>
14. Masica DL, Karchin R. Collections of simultaneously altered genes as biomarkers of cancer cell drug response. *Cancer Res.* 2013 Mar 15;73(6):1699–1708. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-3122>
15. Ding Q, Zhang Z, Liu JJ, Jiang N, Zhang J, Ross TM, et al. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development. *J Med Chem.* 2013 Jul 25;56(14):5979–5983. <https://doi.org/10.1021/jm400487c>
16. Adzemovic MV, Zeitelhofer M, Eriksson U, Olsson T, Nilsson I. Imatinib ameliorates neuroinflammation in a rat model of multiple sclerosis by enhancing blood-brain barrier integrity and by modulating the peripheral immune response. *PLoS One.* 2013;8(2):e56586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056586>
17. Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Mol Aspects Med.* 2018 Aug;62:75–88. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.11.007>
18. Appiah-Kubi K, Wang Y, Qian H, Wu M, Yao X, Wu Y, et al. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol.* 2016 Aug;37(8):10053–10066. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5069-z>
19. Lewandowski SA, Fredriksson L, Lawrence DA, Eriksson U. Pharmacological targeting of the PDGF-CC signaling pathway for blood–brain barrier restoration in neurological disorders. *Pharmacology & Therapeutics.* 2016;167:108–119. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.07.016>
20. Westermarck B. Platelet-derived growth factor in glioblastoma-driver or biomarker? *Ups J Med Sci.* 2014 Nov;119(4):298–305. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.970304>
21. Lau D, Magill ST, Aghi MK. Molecularly targeted therapies for recurrent glioblastoma: current and future targets. *Neurosurg Focus.* 2014 Dec;37(6):E15. <https://doi.org/10.3171/2014.9.focus14519>
22. Lindberg N, Holland EC. PDGF in gliomas: more than just a growth factor? *Ups J Med Sci.* 2012 May;117(2):92–98. <https://doi.org/10.3109/03009734.2012.654860>
23. Nagarajan PP, Tora MS, Neill SG, Federici T, Texakalidis P, Donsante A, et al. Lentiviral-Induced Spinal Cord Gliomas in Rat Model. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 30;22(23):12943. <https://doi.org/10.3390/ijms222312943>
24. Le X, Nilsson M, Goldman J, Reck M, Nakagawa K, Kato T, et al. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Feb;16(2):205–215. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.006>
25. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblasto-

- ma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1954–1963. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707358>
26. Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer.* 2013 Dec;13(12):871–882. <https://doi.org/10.1038/nrc3627>
27. Cruz Da Silva E, Mercier MC, Etienne-Selloum N, Dontenwill M, Choulhier L. A Systematic Review of Glioblastoma-Targeted Therapies in Phases II, III, IV Clinical Trials. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 9;13(8):1795. <https://doi.org/10.3390/cancers13081795>
28. Li X, Wu C, Chen N, Gu H, Yen A, Cao L, Wang E, Wang L. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. *Oncotarget.* 2016 May 31;7(22):33440–33450. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7961>
29. Yu Z, Xie G, Zhou G, Cheng Y, Zhang G, Yao G, et al. NVP-BEZ235, a novel dual PI3K-mTOR inhibitor displays anti-glioma activity and reduces chemoresistance to temozolomide in human glioma cells. *Cancer Lett.* 2015 Oct 10;367(1):58–68. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.007>
30. Yang Z, Guo Q, Wang Y, Chen K, Zhang L, Cheng Z, et al. AZD3759, a BBB-penetrating EGFR inhibitor for the treatment of EGFR mutant NSCLC with CNS metastases. *Sci Transl Med.* 2016 Dec 7;8(368):368ra172. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag0976>
31. Westphal M, Maire CL, Lamszus K. EGFR as a Target for Glioblastoma Treatment: An Unfulfilled Promise. *CNS Drugs.* 2017 Sep;31(9):723–735. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0456-6>
32. Wolin E, Mita A, Mahipal A, Meyer T, Bendell J, Nemunaitis J, et al. A phase 2 study of an oral mTORC1/mTORC2 kinase inhibitor (CC-223) for non-pancreatic neuroendocrine tumors with or without carcinoid symptoms. *PLoS One.* 2019 Sep 17;14(9):e0221994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221994>
33. Massacesi C, Di Tomaso E, Urban P, Germa C, Quadt C, Trandafir L, et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. *Onco Targets Ther.* 2016 Jan 7;9:203–210. <https://doi.org/10.2147/ott.s89967>
34. Wahl M, Chang SM, Phillips JJ, Molinaro AM, Costello JF, Mazon T, et al. Probing the phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin pathway in gliomas: A phase 2 study of everolimus for recurrent adult low-grade gliomas. *Cancer.* 2017 Dec 1;123(23):4631–4639. <https://doi.org/10.1002/cncr.30909>
35. Beaufils F, Cmiljanovic N, Cmiljanovic V, Bohnacker T, Melone A, Marone R, et al. 5-(4,6-Dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-4-(trifluoromethyl) pyridin-2-amine (PQR309), a potent, brain-penetrant, orally bioavailable, pan-class I PI3K/mTOR inhibitor as clinical candidate in oncology. *J Med Chem.* 2017 Sep 14;60(17):7524–7538. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00930>
36. Behrooz AB, Syahir A. Could We Address the Interplay Between CD133, Wnt/β-Catenin, and TERT Signaling Pathways as a Potential Target for Glioblastoma Therapy? *Front Oncol.* 2021 Apr 1;11:642719. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.642719>
37. Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol.* 2018 Aug;20(8):939–953. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1816-x>
38. Lapointe S, Mason W, MacNeil M, Harlos C, Tsang R, Sederias J, et al. A phase I study of vistusertib (dual mTORC1/2 inhibitor) in patients with previously treated glioblastoma multiforme: a CCTG study. *Invest New Drugs.* 2020 Aug;38(4):1137–1144. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00875-4>
39. Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. *Semin Cancer Biol.* 2019 Dec;59:125–132. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7961>
40. Carlsson SK, Brothers SP, Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med.* 2014 Nov;6(11):1359–1370. <https://doi.org/10.15252/emmm.201302627>
41. Jiapaer S, Furuta T, Tanaka S, Kitabayashi T, Nakada M. Potential Strategies Overcoming the Temozolomide Resistance for Glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018 Oct 15;58(10):405–421. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2018-0141>
42. Hodges TR, Ferguson SD, Heimberger AB. Immunotherapy in glioblastoma: emerging options in precision medicine. *CNS Oncol.* 2016 Jul;5(3):175–186. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0009>
43. Tivnan A, Heilinger T, Lavelle EC, Prehn JH. Advances in immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017 Jan;131(1):1–9. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2299-2>
44. Sanders S, Debinski W. Challenges to Successful Implementation of the Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 16;21(8):2759. <https://doi.org/10.3390/ijms21082759>
45. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jul;15(7):422–442. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0003-5>
46. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020 Jul 1;6(7):1003–1010. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>

47. Majc B, Novak M, Kopitar-Jerala N, Jewett A, Breznik B. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. *Cells*. 2021 Jan 29;10(2):265. <https://doi.org/10.3390/cells10020265>
48. Farber SH, Elsamacicy AA, Atik AF, Suryadevara CM, Chongsathidkiet P, Fecci PE, et al. The Safety of available immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):277–287. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1273898>
49. Wang X, Lu J, Guo G, Yu J. Immunotherapy for recurrent glioblastoma: practical insights and challenging prospects. *Cell Death Dis*. 2021 Mar 19;12(4):299. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03568-0>
50. Suryadevara CM, Verla T, Sanchez-Perez L, Reap EA, Choi BD, Fecci PE, Sampson JH. Immunotherapy for malignant glioma. *Surg Neurol Int*. 2015 Feb 13;6(Suppl 1):S68–77. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.151341>
51. Farber SH, Elsamacicy AA, Atik AF, Suryadevara CM, Chongsathidkiet P, Fecci PE, et al. The Safety of available immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):277–287. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1273898>
52. Nguyen HM, Guz-Montgomery K, Lowe DB, Saha D. Pathogenetic Features and Current Management of Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 18;13(4):856. <https://doi.org/10.3390/cancers13040856>
53. Seleci DA, Seleci M, Walter J-G, Stahl F, Scheper T, et al. Niosomes as nanoparticulate drug carriers: fundamentals and recent applications. *Journal of Nanomaterials*. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7372306>
54. Chaurasia S, Dogra SS. Transfersomes: Novel approach for intranasal delivery. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2017;4(3):192–203.
55. Duan Y, Dhar A, Patel C, Khimani M, Neogi S, Sharma P, et al. A brief review on solid lipid nanoparticles: part and parcel of contemporary drug delivery systems. *RSC Adv*. 2020 Jul 17;10(45):26777–26791. <https://doi.org/10.1039/d0ra03491f>
56. Kapadia CH, Melamed JR, Day ES. Spherical Nucleic Acid Nanoparticles: Therapeutic Potential. *BioDrugs*. 2018 Aug;32(4):297–309. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0290-5>
57. Liu Q, Duo Y, Fu J, Qiu M, Sun Zh, Adahet D, et al. Nano-immunotherapy: Unique mechanisms of nanomaterials in synergizing cancer immunotherapy. *Nano Today*. 2021;36:101023. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101023>
58. Alphandéry E. Nano-Therapies for Glioblastoma Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 19;12(1):242. <https://doi.org/10.3390/cancers12010242>
59. Michael JS, Lee BS, Zhang M, Yu JS. Nanotechnology for Treatment of Glioblastoma Multiforme. *J Transl Int Med*. 2018 Oct 9;6(3):128–133. <https://doi.org/10.2478/jtim-2018-0025>

Информация об авторах:

Кузнецова Наталья Сергеевна – врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-326X>, SPIN: 8553-3081, AuthorID: 920734, ResearcherID: AGG-8960-2020

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258, Scopus Author ID: 57221463270

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиотерапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242

Зинькович Михаил Сергеевич – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2460-0038>, SPIN: 1072-9674, AuthorID: 735168

Вклад авторов:

Кузнецова Н. С. – поиск литературных данных;

Гурова С. В. – написание текста;

Гончарова А. С. – обработка литературных данных;

Заикина Е. В. – обработка текста;

Гусарева М. А. – обработка литературных данных;

Зинькович М. С. – поиск литературных данных.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Ю. А. Геворкян, А. В. Дашков[✉], Н. В. Солдаткина, В. Е. Колесников, Н. Н. Тимошкина,
Д. С. Кутилин, О. К. Бондаренко

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ dashkovandrei1968@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Рак желудка является одним из широко распространенных онкологических заболеваний и вносит существенный вклад в показатель глобальной смертности от злокачественных новообразований. Позднее появление клинических симптомов является основной причиной того, что заболевание часто диагностируется на запущенной стадии, а это ограничивает доступные терапевтические подходы. Несмотря на то, что были проведены обширные исследования для выявления механизмов и маркеров развития и прогрессирования заболевания, их результаты в настоящее время полностью не вошли в клиническую практику. Как следствие этого, достигнуто лишь незначительное улучшение долгосрочной выживаемости, и прогноз у пациентов остается неблагоприятным. Понимание молекулярно-генетических особенностей злокачественных опухолей желудка может дать представление об их патогенезе, помочь в идентификации новых биомаркеров для прогнозирования и диагностики, а также выявить новые терапевтические мишени. В последние десятилетия достижения в области технологий высокопроизводительного секвенирования улучшили понимание молекулярно-генетических аспектов рака желудка. В этом обзоре рассмотрены изменения на молекулярном уровне, включающие информацию о генах-супрессорах опухолей, онкогенах, регуляторах клеточного цикла и апоптоза, молекулах клеточной адгезии, потери гетерозиготности, микросателлитной нестабильности и эпигенетических абберациях (изменение уровня метилирования и модификации гистонов). Обзор также посвящен молекулярным аспектам патогенеза – изменениям в сигнальных путях, вовлеченных в развитие рака желудка; рассматривается классификация спорадического и наследственного рака желудка на молекулярно-генетическом уровне. Представленная в данном обзоре характеристика и классификация РЖ на генетическом и эпигенетическом уровне подтверждает, что это заболевание является гетерогенным. Эти данные можно использовать как для разработки, так и для тестирования потенциальных маркеров и новых таргетных терапевтических подходов.

Ключевые слова:

рак желудка, наследственность, спорадические формы, гены-супрессоры опухолей, онкогены, эпигенетика, микросателлитная нестабильность

Для корреспонденции:

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: dashkovandrei1968@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>

SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Геворкян Ю. А., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Тимошкина Н. Н., Кутилин Д. С., Бондаренко О. К. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 65-78.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>, <https://elibrary.ru/izbfnt>

Статья поступила в редакцию 06.09.2022; одобрена после рецензирования 31.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Геворкян Ю. А., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Тимошкина Н. Н., Кутилин Д. С., Бондаренко О. К., 2023

MOLECULAR FEATURES OF MALIGNANT GASTRIC TUMORS

Yu. A. Gevorkyan, A. V. Dashkov[✉], N. V. Soldatkina, V. E. Kolesnikov, N. N. Timoshkina, D. S. Krutilin, O. K. Bondarenko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ dashkovandrei1968@mail.ru

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the most widespread cancers and makes a significant contribution to the global mortality rate from malignant neoplasms. The late onset of clinical symptoms is the main reason why the disease is often diagnosed at an advanced stage, and this limits the available therapeutic approaches. Despite the fact, that extensive studies have been carried out to identify the mechanisms and markers of the development and progression of the disease, their results are currently not fully included in clinical practice. As a consequence, only marginal improvement in long-term survival has been achieved and patient prognosis remains poor. Understanding the molecular genetic features of gastric malignant tumors can provide insight into their pathogenesis, help identify new biomarkers for prognosis and diagnosis, and identify new therapeutic targets. In recent decades, advances in high throughput sequencing technologies have improved understanding of the molecular genetic aspects of gastric cancer. This review considers molecular level changes, including information on tumor suppressor genes, oncogenes, cell cycle and apoptosis regulators, cell adhesion molecules, loss of heterozygosity, micro-satellite instability and epigenetic aberrations (change in methylation level and modification of histones). The review is also devoted to the molecular aspects of pathogenesis – changes in the signaling pathways involved in the gastric cancer development; the classification of sporadic and hereditary gastric cancer at the molecular genetic level is considered. The characteristics and classification of GC presented in this review at the genetic and epigenetic levels confirms that this disease is heterogeneous. These data can be used both to develop and test potential markers and new targeted therapeutic approaches.

Keywords:

gastric cancer, heredity, sporadic forms, tumor suppressor genes, oncogenes, epigenetics, microsatellite instability

For correspondence:

Andrey V. Dashkov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the department of abdominal oncology No. 2, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: dashkovandrei1968@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>
SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Gevorkyan Yu. A., Dashkov A. V., Soldatkina N. V., Kolesnikov V. E., Timoshkina N. N., Krutilin D. S., Bondarenko O. K. Molecular features of malignant gastric tumors. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 65-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>, <https://elibrary.ru/izbfnt>

The article was submitted 06.09.2022; approved after reviewing 31.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак желудка (РЖ) остается одной из ведущих причин смерти от онкологии. Позднее появление клинических симптомов является основной причиной того, что заболевание часто диагностируется на запущенной стадии, а это ограничивает доступные терапевтические подходы [1]. Несмотря на то, что были проведены обширные исследования для выявления сигнальных путей и генов, участвующих в развитии и прогрессировании заболевания, их результаты полностью не вошли в клиническую практику в настоящее время. Как следствие этого, достигнуто лишь незначительное улучшение долгосрочной выживаемости и прогноз у пациентов с РЖ остается неблагоприятным. Аденокарцинома является основным гистологическим типом РЖ, на долю которого приходится 90–95 % всех злокачественных новообразований желудка. Заболеваемость тесно связана с факторами окружающей среды, отражающими особенности географического распространения данного заболевания [2].

РЖ является результатом сложного взаимодействия факторов окружающей среды и множества генов. Очевидные факторы риска РЖ – инфекция *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна-Барр (EBV), курение, потребление продуктов с высоким содержанием соли или N-нитрозосоединений, семейный анамнез и молекулярные факторы [2; 3]. К последним относят множественные генетические и эпигенетические изменения онкогенов, генов-супрессоров опухолей (TSG), регуляторов клеточного цикла и генов репарации ДНК [4].

Таким образом, систематический взгляд на молекулярные основы РЖ необходим для разработки новых стратегий профилактики и лечения этого заболевания. Поэтому целью данного обзора стал анализ и систематизация информации об известных в настоящее время эпигенетических и генетических изменениях при РЖ различных подтипов.

1. Классификация рака желудка на основе исследований молекулярного профиля.

По классификации Лоренса аденокарциному желудка делят на кишечную, диффузную, смешанную и недетерминированную [5]. Они различаются не только по морфологии, но и по эпидемиологии, характеру прогрессирования, генетике и клинической картине. Гистопатологически кишечный тип характеризуется злокачественными эпителиальными

клетками, которые проявляют когезивность и железистую дифференцировку, инфильтрирующую окружающие ткани [6]. Напротив, диффузный подтип характеризуется опухолевыми клетками, которые демонстрируют плохую дифференцировку и отсутствие сцепления. Считается, что кишечный тип РЖ ассоциирован, главным образом, с воздействием экологических (экзогенных) факторов, тогда как диффузный тип обусловлен генетическими наследственными и ненаследственными (эндогенными) факторами. Этих гистологических классификаций недостаточно, чтобы отразить молекулярные характеристики РЖ или разработать персонализированные стратегии лечения. Было предложено несколько систем молекулярной классификации, и были идентифицированы отдельные молекулярные подтипы [7–9].

На сегодняшний день в атласе генома рака (TCGA) охарактеризовано 295 случаев аденокарциномы желудка с использованием технологий высокопроизводительного секвенирования, включая анализы числа копий генов, метилирования ДНК, секвенирование матричной РНК и микроРНК, анализ протеома и микросателлитной нестабильности (MSI), а также данные полногеномного секвенирования [7]. На основании этого в 2014 г. были описаны четыре подтипа РЖ (Таблица 1):

- (1) EBV-положительный (8,8 %),
- (2) микросателлитно нестабильный (MSI, 21,7 %),
- (3) геномно стабильный (19,7 %),
- (4) хромосомно нестабильный (CIN, 49,8 %) [7].

Эти подтипы РЖ показали различные эпигенетические изменения и мутации в разных генах. Так EBV+ опухоли имели мутации в *PIK3CA* и *ARID1A*, гиперметилирование ДНК и значительную амплификацию *JAK2*, *PD-L1* и *PD-L2*. Большинство EBV-позитивных опухолей возникало у пациентов мужского пола в дне или теле желудка. Все EBV-положительные РЖ демонстрировали гиперметилирование промотора *CDKN2A* и отсутствие гиперметилирования промотора *MLH1*, характерного для фенотипа РЖ, связанного с MSI (CIMP) [7; 10].

Опухоли подтипа MSI-H, как правило, возникают у пациентов женского пола, диагностируются на поздних стадиях и характеризуются повышенной частотой мутаций, включая мутации генов, кодирующих целевые онкогенные сигнальные белки [11].

В геномно-стабильном подтипе (GS) отсутствовали многочисленные молекулярные изменения, и он хорошо коррелировал с диффузным гистоло-

гическим вариантом Лорена, но содержал мутации в *CDH1* и *RHOA* или слияние *CLDN18-ARCHGAP*. Известно, что активная форма *RHOA*, связанная с GTP, активирует STAT-3 для стимуляции онкогенеза. Согласно классификации Laugen, РЖ подразделяется на кишечный и диффузный типы, которые имеют разные клинико-патологические и прогностические особенности. Они отличаются не только морфологией, но и эпидемиологией, характером прогрессирования, генетикой и клинической картиной. Недавно было замечено, что расположение опухоли также имеет значение, поскольку, существует разница между проксимальными и дистальными недиффузными РЖ по уровню экспрессии различных наборов генов [12; 13]. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении РЖ, показатель выживаемости все еще остается низким, только около 20 %

пациентов с РЖ могут достичь 5-летней выживаемости. При этом хирургическое лечение является единственным терапевтическим методом, который обеспечивает наибольшую вероятность излечения.

Наконец, опухоли подтипа CIN часто встречались в желудочно-пищеводном соединении/кардии, хорошо коррелировали с кишечным гистологическим вариантом Лорена, демонстрировали выраженную анеуплоидию и содержали фокальные амплификации рецепторных тирозинкиназ, в дополнение к мутациям *TP53* и активации *RTK-RAS* [7].

В 2015 г. Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) предложила новую систему классификации, связанную с различными геномными изменениями, прогрессированием заболевания и прогнозом [10]. На основе полногеномного секвенирования, профилирования экспрессии генов и числа их копий,

Таблица 1. Молекулярная классификация аденокарциномы желудка на основе атласа генома рака с характерными особенностями каждого подтипа

Классификация атласа генома рака	Определяющие характеристики
ВЭБ+	Мутации в <i>PIK3CA</i> , <i>ARID1A</i> , <i>TP53</i>
	Подавление <i>CDKN2A</i>
	Сверхэкспрессия <i>PD-L1/L2</i>
	Гиперметилирование CpG-островков
	Преобладание у мужчин
	Усиленная передача сигналов иммунными клетками
MSI	Мутации <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>PIK3A</i> , <i>ARID1A</i>
	Гиперметилирование CpG-островков
	Подавление <i>MLH1</i>
	Диагностируется в более старшем возрасте
	Преобладание у женщин
GS	Мутации в <i>CDH1</i> , <i>RHOA</i>
	Повышенная экспрессия генов клеточной адгезии
	Слияние <i>CLDN18-ARCHGAP</i>
	Диагностируется в более раннем возрасте
	Диффузная гистология
CIN	Активация <i>RTK-RAS</i>
	Анеуплоидия
	Мутации в <i>TP53</i>
	Чаще в желудочно-пищеводном переходе и кардии
	Кишечная гистология

а также таргетного секвенирования генов были идентифицированы четыре молекулярных подтипа:

- (1) микросателлитно нестабильный (MSI),
- (2) с признаками эпителиально-мезенхимального перехода (MSS/EMT),
- (3) микросателлитно стабильный с мутацией *TP53* (MSS/ *TP53*+),
- (4) микросателлитно стабильный с *TP53* дикого типа (MSS/ *TP53*) [10].

Опухоли MSI гипермутированы, кишечного типа, обычно антральные, и диагностируются на клинической стадии I/II. Опухоли MSI имели лучший прогноз; частота их рецидивов после хирургического удаления первичного РЖ была самой низкой среди всех четырех подтипов (22 %). Опухоли MSS/ *TP53*+ были связаны с инфекцией EBV и имели также хороший прогноз. Опухоли MSS/EMT возникали в более молодом возрасте, в основном диагностировались на клинической стадии III/IV и имели диффузный гистологический тип по Лорену. Подтип MSS/EMT имел наихудший прогноз и самую высокую частоту рецидивов (63 %), при этом рецидивы локализовались в основном в брюшной полости [10]. В одном из исследований образцы РЖ были разделены на два кластера по частоте мутаций в генах: с обычной частотой (кластер 1) и с высокой частотой мутаций (кластер 2). Кластер 1 был далее разделен на две

подгруппы, C1 и C2. Первая подгруппа (C1) имела мутации в генах *TP53*, *XIRP2* и *APC* и была связана со значительно лучшим исходом, чем C2. А C2 была связана с мутациями в генах *ARID1A*, *CDH1*, *PIK3CA*, *ERBB2* и *RHOA* (табл. 2) [10].

2. Молекулярный профиль спорадических злокачественных опухолей желудка.

Молекулярная характеристика РЖ продолжает развиваться. Предложено множество молекулярных классификаций и идентифицированы различные молекулярные подтипы [9]. Важную роль в этом сыграло изучение показателя копийности генов.

Известно, что гены различных рецепторных тирозинкиназ (PTK), такие как рецептор эпидермального фактора роста человека (*EGF*), *EGFR1*, мезенхимальный эпителиальный переходный фактор (*MET*) и GF2 рецептор фибробластов (*FGFR2*) амплифицируются при РЖ [10; 11; 14; 15]. Согласно GI-screen (общенациональному проекту скрининга генома рака), часто выявляемыми являются изменения в копийности генов: *ERBB2* (11,3 %), *CCNE1* (11,1 %), *KRAS* (3,7 %), *FGFR2* (3,3 %), *ZNF217* (3,3 %), *MYC* (2,7 %), *CCND1* (2,3 %) и *CDK6* (2,1 %) [16].

Изменение копийности генов (Copy Number Variation (CNV)) – вид генетического полиморфизма, результатом которого может явиться снижение или

Таблица 2. Молекулярная классификация аденокарциномы желудка на основе азиатской исследовательской группы рака с характерными особенностями каждого подтипа

Классификация азиатской исследовательской группы по раку	Определяющие характеристики
MSI	Первичная гистология кишечного типа
	Преимущественно в антральном отделе
	Большое количество мутаций в генах
	Высокая частота рецидивов и метастазов, ограниченных печенью
MSS /EMT	Лучшая общая выживаемость, самая ранняя стадия при постановке диагноза
	Худшая общая выживаемость, более высокая стадия при постановке диагноза
	Младший возраст
	Первично диффузная гистология
MSS / <i>TP53</i> +	Самая высокая частота рецидивов, перитонеальное распространение
	Самая низкая мутационная нагрузка
	Вторая лучшая общая выживаемость
MSS / <i>TP53</i> -	Самый высокий процент опухолей EBV1
	Более высокая частота рецидивов и метастазов, ограниченных печенью

повышение числа копий определенного гена (что часто наблюдается при различных онкопатологиях), и, следовательно, пониженная или повышенная экспрессия продукта гена-белка или не кодирующей РНК [17].

Исследованию изменения копийности генов при раке желудка посвящено множество работ отечественных авторов. В 2014–2015 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России были получены данные, свидетельствующие о важной роли изменения копийности генов *BAX*, *CASP3*, *CASP8*, *OCT4*, *C-MYC*, *SOX2*, *BCL2*, *NANOG*, *CASP9*, *NFKB1*, *HV2*, *ACTB*, *MKI67*, *IL-10*, *GSTP1* и *P53* в малигнизации тканей желудка. Было обнаружено, что изменение копийности этих генов специфично для рака определенного гистологического типа, а также зависит от стадии дифференцировки опухолевых клеток и метастазирования [18–23]. Полученные данные легли в основу «Способа дифференциальной диагностики рака желудка различных гистологических типов» (Патент на изобретение № 2613139. Дата гос. регистрации 15.03.2017 г.), «Способа прогнозирования развития метастазов у больных раком желудка» (Патент № 2016122160 от 03.06.2016 г.), «Способа прогнозирования развития метастазов в регионарные лимфоузлы у пациентов с аденокарциномой желудка» (Патент № (19) RU(11)2661600(13) С1 от 17.07.2018 г.) и «Тест-системы для прогнозирования развития метастазов у больных раком желудка» на основании определения числа копий *HV2* мтДНК (Патент № 2683571 от 29.03.2019 г.).

В настоящее время понимание молекулярных аспектов РЖ улучшается благодаря исследованию с применением секвенирования следующего поколения (NGS), которые обеспечивают высокопроизводительный метод для систематического выявления генетических изменений при РЖ. Выполнив NGS, Ли-Чанг и др. показали мутации нескольких генов-драйверов, в том числе: *TP53*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, *CDH1*, *SMAD4* и *KRAS* [24]. Было обнаружено, что некоторые из генов-супрессоров опухолей (TSG), такие как *APC*, *CDH1*, *CDH4*, *THBS1* и *UCHL1*, инактивируются гиперметилированием [25]. Было показано, что 59 % РЖ имеют мутацию в генах ремоделирования хроматина, таких как *ARID1A*, *PBRM1* и *SETD2*. Обнаружены новые мутировавшие драйверные гены *MUC6*, *CTNN2A* и *GLI3* в результате полногеномного секвенирования [26; 27]. Также было обнаружено, что гены, участвующие в клеточной адгезии и организации хромосом, демонстрируют частые му-

тации у пациентов с аденокарциномой желудка, что подтверждает наличие 30 драйверных мутаций в первичных тканях и тканях лимфатических узлов. Первичные опухоли показывают больше мутаций, чем метастатические опухоли, но, что удивительно, исследователи не обнаружили каких-либо метастатических специфических мутаций. Выявлены несколько локусов на хромосоме 17q12, которые часто амплифицируются при РЖ: *PPPIRIB-STAR3-T-CAP-PNMT*, *PERLD1-ERBB2-MAC14832-GRB7* [28]. В дополнение к этому, для двух генов – *CDKN2A* и *CDKN2B*, расположенных на хромосоме 9p21, установлено снижение числа копий (CN = 0,8 ~ 1,32). Эти два гена кодируют белки, выполняющие очень важную функцию – они ингибируют циклинзависимые киназы CDK4 и CDK6, и контролируют клеточную пролиферацию, предотвращая вступление в фазу S клеточного цикла, поэтому их инактивация может привести к неконтролируемому росту клеток [28].

2.1 Генетические изменения при раке желудка.

Мутации генов при РЖ подразделяют на три категории:

1) Сверхчастые драйверные, демонстрируют высокую частоту повторения (> 5–10 %) в нескольких опухолях.

2) Редкие драйверные, мутируют в диапазоне 1–10 %, но все еще вносят свой вклад в патогенез заболевания.

3) Мутации типа пассажир/свидетель, возникают как следствие основных мутационных процессов, но функционально не способствуют онкогенезу [29].

В настоящее время установлена важность мутаций в сигнальном пути *RTK/RAS/MAPK*, частых мутаций в гене *ERBB3* и генах лигандов *NRG1/ERBB4* при РЖ. С помощью NGS выявили важность изменений в генах *ARID1A* и *RHOA* при РЖ. *ARID1A*, как известно, кодирует компоненты комплекса ремоделирования хроматина и участвует в регуляции пролиферации клеток и клеточного цикла, мутирован в 10–15 % РЖ. Мутации *ARID1A* обычно являются инактивирующими. Последствия мутации как в *ARID1A*, так и в *RHOA* различны. Мутации *ARID1A* распределены по гену, тогда как мутации *RHOA* локализованы в горячей точке N-концевой области (Ty42, Arg5 и Gly17). Предполагается, что *ARID1A* модулирует нисходящую передачу Rho-сигналов.

Мутации в *RHOA* могут придавать устойчивость к апоптозу (форме запрограммированной гибели клеток, возникающей после отделения клеток от

твёрдого субстрата). С клинической точки зрения, обнаружение мутаций *RHOA* обеспечивает конкретный путь для разработки новых таргетных терапевтических подходов для диффузного типа РЖ, традиционно связанного с чрезвычайно плохим прогнозом [29].

Далее подробно рассмотрим изменения в генах супрессорах опухоли, онкогенах, генах, регулирующих клеточный цикл, апоптоз и клеточную адгезию при РЖ.

1) Гены–супрессоры опухоли (TSG). TSG (tumor suppressor genes) обычно выполняют защитную роль в предотвращении злокачественной трансформации клеток путем восстановления ДНК, ингибирования пролиферации клеток и инициирования запрограммированной гибели клеток (апоптоза). TSG участвуют в регуляции ряда клеточных функций, включая клеточную адгезию, межклеточное взаимодействие, передачу цитоплазматического сигнала и ядерную транскрипцию [30]. За последние десятилетия наблюдается быстрое увеличение числа членов TSG, которые были идентифицированы в связи с широким спектром наследственных и ненаследственных онкологических заболеваний человека. Лучшее понимание паттерна экспрессии TSG при РЖ может позволить идентифицировать специфические биомаркеры, которые можно использовать для ранней диагностики и разработки таргетного лечения. Сверхэкспрессия гена *P53* и снижение экспрессии генов *PTEN*, *CDH1* (Е-кадгерина), *SMAD4*, *MGMT* и *CD82* в значительной степени связаны с плохим прогнозом при злокачественных опухолях желудка [30].

2) Онкогены. Онкогены – это гены, нормальная активность которых способствует пролиферации клеток. Онкогены можно разделить на пять классов: секретируемые GF; рецепторы клеточной поверхности; компоненты внутриклеточных систем передачи сигнала; ДНК-связывающие ядерные белки; компоненты сети циклинов, CDK и ингибиторов киназ, которые регулируют ход клеточного цикла [31].

Онкогены обладают способностью превращать нормальные клетки в злокачественные. Эти гены делают пациентов более предрасположенными или восприимчивыми к раку, изменяя или нарушая несколько механизмов [31]:

(1) продукцию ядерных факторов транскрипции (TF), которые контролируют рост клеток (например, MYC);

(2) передачу сигналов внутри клеток (например, RAS);

(3) взаимодействия GFs и их рецепторов (например, *HER/NEU*).

Мутации превращают протоонкогены в онкогены с помощью нескольких процессов, таких как амплификация, транслокация и точечная мутация. Онкогены активируются многими способами: посредством амплификации, путем точечной мутации и образования химерных генных продуктов. Рассмотрим изменения в некоторых онкогенах.

Ген RAS – первый выявленный человеческий онкоген, который связан с развитием 20 % всех злокачественных новообразований человека. Этот ген кодирует белок, связывающий гуанин-нуклеотиды, и выполняет различные функции в передаче митогенного сигнала. А активность самого белка контролируется состояниями связывания GTP или GDP (активное – связанное с GTP и неактивное – связанное с GDP).

Ген C-тус это еще один онкоген, расположенный на хромосоме 8, кодирующий ядерный фосфопротеин, который действует как транскрипционный фактор, основной функцией которого является регулирование транскрипции генов-мишеней путем индукции и подавления экспрессии [32]. Он также участвует в модуляции пролиферации, дифференцировки и ангиогенеза, а также репарации ДНК и апоптоза [32]. Сверхэкспрессия *C-тус* обнаруживается более чем в 40 % опухолей желудка и связана с плохой выживаемостью пациентов. Было обнаружено, что при доброкачественных поражениях желудка, включая хронический атрофический гастрит, язву желудка и инфекцию *H. pylori*, также наблюдается высокая экспрессия гена *C-тус* [32].

Ген PRR11 в 2013 г. был идентифицирован как новый важный регулятор прогрессирования и онкогенеза РЖ. Выключение *PRR11* в нескольких клеточных линиях желудка ингибировало скорость пролиферации, миграцию раковых клеток, образование колоний клеток и рост опухоли в экспериментах *in vivo* [33]. Результаты показали, что мРНК и белок *PRR11* активированы в тканях РЖ по сравнению с нормальной слизистой оболочкой желудка. Экспрессия гена *PRR11* связана с агрессивными фенотипами рака, включая опухоли с повышенной степенью инвазии, повышенной дифференцировкой опухоли и поздней стадией заболевания [33].

3) Регуляторы клеточного цикла. Циклины – это белки, которые контролируют прохождение ключевых контрольных точек в клеточном цикле путем связывания и активации специфических циклин-

зависимых киназ (CDK). Переход из фазы G1-S регулируется активностью циклина D, циклина E, циклина A и их каталитических партнеров, таких как CDK 2, 4 и 6. Переход G2/M регулируется циклин-ассоциированной киназой B-типа. Комплексы циклин-CDK стимулируют прогрессирование клеточного цикла, а CDKI (CDK-ингибиторы) вызывают остановку клеточного цикла путем подавления активности CDK [34]. Более того, нерегулируемая экспрессия этих молекул, связанных с клеточным циклом, приводит к неконтролируемой пролиферации и злокачественной трансформации клетки [34]. Контроль клеточного цикла регулируется циклинами D-типа, которые чаще всего мутируют в опухолевых клетках. Появляется все больше свидетельств того, что канцерогенез желудка связан с аномалиями экспрессии циклинов и других генов, связанных с клеточным циклом [34].

4) Гены-регуляторы апоптоза. Первоначально апоптоз описывали по его морфологическим характеристикам, включая сморщивание клеток, вздутие мембраны, конденсацию хроматина и фрагментацию ядра [35]. Осознание того, что апоптоз является управляемой генами программой, имело глубокие последствия для понимания биологии развития и гомеостаза тканей, оно подразумевает, что количество клеток может регулироваться факторами, влияющими на выживаемость клеток, а также теми, которые контролируют пролиферацию и дифференцировку. Более того, генетическая основа апоптоза подразумевает, что гибель клеток, как и любая другая программа метаболизма или развития, может быть нарушена мутацией. Фактически, теперь считается, что дефекты путей апоптоза способствуют ряду заболеваний человека, от нейродегенеративных расстройств до злокачественных новообразований [35]. Что запускает апоптоз при развитии опухоли? Различные факторы являются важными. Внеклеточные факторы включают истощение факторов роста, гипоксию, радиацию и потерю взаимодействия клеток с матриксом. Внутренний дисбаланс также может вызывать апоптоз, включая повреждение ДНК, нарушение работы теломер и неадекватные пролиферативные сигналы, вызванные онкогенными мутациями.

Клонирование и характеристика онкогена *Bcl-2* установили важность апоптоза в развитии опухоли. *Bcl-2* был впервые идентифицирован на хромосомной точке разрыва t (14; 18) в клеточной линии лей-

кемии человека [36]. На сегодняшний день в клетках млекопитающих идентифицировано по крайней мере 15 белков-членов семейства *Bcl-2*, включая белки, которые способствуют апоптозу, и те, которые предотвращают его [36]. В слизистой оболочке желудка больных РЖ по сравнению с субъектами с поверхностным гастритом отмечается снижение экспрессии белка GKN1 и его мРНК [37]. GKN1 поддерживает целостность слизистой оболочки желудка, защищает ее от действия желудочного сока и ферментов, а также от механических повреждений, бактерий или чужеродных антигенов [38]. Было показано, что GKN1 ингибирует рост опухолевых клеток и уменьшает количество клеточных колоний, останавливая клеточный цикл G2/M вместо индукции апоптоза [39].

5) Гены-регуляторы клеточной адгезии. Классические кадерины представляют собой трансмембранные молекулы адгезии, содержащие пять кальций-зависимых доменов, которые обеспечивают гомотипические взаимодействия, и цитоплазматический контакт, который связывается с рядом эффекторов передачи физических и биохимических сигналов в клетку.

Названия кадеринов первоначально были основаны на типе клеток, в которых впервые была описана их экспрессия, но теперь общепринятая номенклатура определяет классические кадерины как *CDH1* (Е-кадгерин), *CDH2* (N-кадгерин), *CDH3* (Р-кадгерин), *CDH4* (R-кадгерин) и *CDH15* (М-кадгерин) [40]. Ключевая роль Е-кадгерина во время нормальной функции эпителия – функция супрессора опухолей. Мутации, инактивирующие Е-кадгерин при РЖ – делеции внутри рамки считывания, вызванные пропуском экзонов 7 или 9, или случайные мутации сдвига рамки считывания.

Экспрессия Е-кадгерина, в основном, ограничена эпителиальными клетками, тогда как клетки нервного или мезенхимального происхождения обычно экспрессируют N-кадгерин. Эпителиальные клетки фенотипически отличаются от мезенхимальных клеток; с онкологической точки зрения последние более подвижны и мигрируют. «Переключение кадеринов» (эпителиально-мезенхимальный переход, EMT) при раке определяется как отсутствие экспрессии Е-кадгерина и экспрессия N-кадгерина [41], что индуцирует или увеличивает метастатическую способность клетки опухоли.

Во время EMT кадгерин типа I (эпителиальный кадгерин, Е-кадгерин, кодируемый геном *CDH1* на

хромосоме 16q22.1 человека), который поддерживает ключевые внутриклеточные связывающие структуры, такие как десмосомы и клаудины, переключается на нейтральный кадгерин (N-кадгерин, кодируемый геном *CDH2*), который преимущественно экспрессируется среди мезенхимальных клеток [42]. Редукция E-кадгерина с иммуноглобулиноподобным доменом на клеточной поверхности (способным объединять соседние клетки) и внутриклеточной областью (связывает α - и β -катенин с актиновым цитоскелетом), играет решающую роль в ЕМТ, изменяя компоненты межклеточной адгезии и регулируя различные сигнальные пути [43].

При РЖ экспрессия E-кадгерина подавляется повышенной экспрессией аквапорина 3 (AQP3), тем самым активируется ЕМТ. Сигнальный путь PI3K/AKT/SNAI1 также участвует в индукции ЕМТ при РЖ [44]. Кавеолин-1 модулируется HSP90 и функционирует как важный регулятор ЕМТ при РЖ. Инсулиноподобный *IGF-I* индуцирует ЕМТ, повышая уровни *Zeb2*, который зависит от сигнального пути PI3K/Akt в клетках РЖ [45].

РЖ является одним из типичных злокачественных новообразований, связанных с окислительным стрессом [46]. Гипоксия также является значительным индуктором ЕМТ при раке желудка. В условиях гипоксии экспрессия E-кадгерина снижается, а экспрессия N-кадгерина, виментина, Snail, Sox2, Oct4 и Bmi1 увеличивается, указывая на то, что гипоксическая микросреда индуцирует ЕМТ, сопровождающийся ремоделированием цитоскелета [47]. Недавние данные указывают на то, что ЕМТ является ключевым фактором прогрессирования РЖ и играет фундаментальную роль на ранних стадиях инвазии, метастазирования и рецидива РЖ [47].

2.1.1. Потеря гетерозиготности (LOH).

Это генетическое явление, часто наблюдаемое с генами-супрессорами опухолей при раке. Поскольку кариотип человека диплоидный, мутации одного аллеля гена-супрессора опухоли недостаточно, чтобы вызвать рак. У гетерозиготных особей аллель дикого типа обеспечивает функциональный фенотип. Однако когда происходит «второй удар», например, из-за неправильной сегрегации хромосом, этот индивидуум (или клетка) может потерять свою «гетерозиготность», что приводит к полному опухолевому фенотипу. Караман и др. [48] обнаружили значительную корреляцию между распространенностью 17p (*TP53*) LOH и предраковым по-

ражением желудка, что указывает на то, что потеря *TP53* может быть ранним событием канцерогенеза желудка [48].

Исследования последних лет показали, что, хотя мутации *PTEN* при РЖ встречаются редко, LOH этого гена встречается чаще. Бьюн и др. (2003) обнаружили снижение экспрессии *PTEN* и LOH до 47 % в 5 клеточных линиях РЖ и 36 % образцах тканей РЖ [49]. Уровень LOH был значительно выше на поздних стадиях, чем на ранних стадиях РЖ; также был значительно выше у низкодифференцированного, чем у высоко- и среднелдифференцированного РЖ. Это говорит о том, что полная функциональная инактивация *PTEN* не обязательно вызывает канцерогенез желудка, достаточно потери одного аллеля [49].

Для злокачественных опухолей желудка характерны высокие частоты LOH в хромосомных областях 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p, 7p, 7q, 8p, 9p, 11q, 12q, 13q, 14q, 17p, 18q, 21q и 22q [50]. LOH на этих участках приводит к утрате фрагментов/целых генов (генов супрессоров опухолей, регуляторов клеточного цикла и репарации ДНК).

2.1.2. Микросателлитная нестабильность.

При наследственном (большинство случаев) и спорадическом РЖ выявлен и другой тип геномной нестабильности – MSI (микросателлитная нестабильность) [51]. У больных раком желудка с фенотипом MSI наблюдается высокая частота ошибок репликации ДНК, приводящих к инсерциям/делециям нуклеотидов в микросателлитных повторах в опухолевых тканях [51]. Эти ошибки обнаруживаются и исправляются комплексом белков MMR (репарации неспаренных оснований). Развитие фенотипа MSI при раке желудка связано, как правило, с инактивацией или утратой генов MMR (например, *MLH1* или *MSH2*), что приводит к дополнительным генетическим аномалиям (например, к инактивации генов-супрессоров опухолей и LOH) [51; 52].

Нарушение MMR может произойти:

- (1) в результате мутационной инактивации одного или двух генов MMR;
- (2) в результате эпигенетической инактивации генов MMR (CIMP) [51].

MSI-тип РЖ в основном связан с эпигенетическими нарушениями в генах MMR [52; 53], что приводит к множественным мутациям в других локусах, регулирующих рост клеток (*TGF- β .RII*, *IGFIR*, *RIZ*, *TCF4* и *DP2*), апоптоз (*BAX*, *BCL10*, *FAS*, *CASPASE5* и *APAF1*)

и репарацию ДНК (*hMSH6*, *hMSH3*, *MED1*, *RAD50*, *BLM*, *ATR* и *MRE11*) [54]. Эти изменения дополнительно способствуют генетической нестабильности и усиливают развитие злокачественного фенотипа [54]. Геномы опухолевых клеток желудка с MSI характеризуются наличием множественных мутаций во многих локусах [55]. Высокая частота MSI при РЖ (MSI-H GC) с большей вероятностью возникает при антральной локализации, при кишечном типе, при экспансивном типе и при серопозитивности к *H. pylori* и коррелирует с более низкой распространенностью поражения лимфатических узлов метастазами [55]. MSI является многообещающим инструментом для выявления пациентов с генетической нестабильностью и пациентов с предраковыми поражениями [54; 52].

2.2. Эпигенетические нарушения.

К эпигенетическим нарушениям относят изменение транскрипционной активности генов, регуляция которой не связана с нарушением нативной последовательности ДНК [52; 56]. Метилирование ДНК и модификации гистонов обычно изучаются как эпигенетические события. В настоящее время термин эпигенетика расширен и теперь включает наследуемые и транзиторные/обратимые изменения экспрессии генов, которые не сопровождаются изменением последовательности ДНК. Всестороннее понимание различной биологической активности, такой как метилирование ДНК, структура хроматина, транскрипционная активность и модификация гистонов, способствовало развитию эпигенетики. Две основные эпигенетические модификации – метилирование ДНК и ремоделирование хроматина. Метилирование ДНК представляет собой химическое изменение в нуклеотидах, которое чаще всего происходит в цитозиновой части CpG динуклеотидов. Ремоделирование хроматина происходит посредством модификаций гистонов (преимущественно на N-концевых хвостах), которые в конечном итоге влияют на взаимодействие ДНК с модифицирующим хроматин белком. И метилирование ДНК, и модификации гистонов связаны с подавлением критических TSG и активацией онкогенов, участвующих в развитии рака [56].

2.2.1. Гиперметилирование.

Метилирование ДНК представляет собой обратимую химическую модификацию цитозина в CpG-островках промоторной последовательности, ката-

лизируемую семейством ДНК-метилтрансфераз. Метилирование ДНК не изменяет генетическую информацию, а изменяет «считывание» с ДНК и может приводить к инактивации гена [56]. В целом, метилирование CpG-островков приводит к молчанию генов. Метилированные CpG-островки также рекрутируют гистоновые деацетилазы (HDAC) и другие факторы, участвующие в подавлении транскрипции [56]. Инактивация TSG посредством гиперметилирования островков CpG в промоторных областях является важным событием в канцерогенезе [56]. Гиперметилирование промотора p16^{INK4a} обнаружено при карциноме желудка. Гиперметилирование *CDKN2A* может способствовать злокачественной трансформации предраковых поражений желудка. Гиперметилирование *DAPK* наблюдается при кишечном, диффузном и смешанном типе РЖ и коррелирует с наличием метастазов в лимфоузлы, поздней стадией и плохой выживаемостью [57]. При РЖ сообщается об эпигенетическом сайленсинге гена *XAF1* путем aberrантного метилирования промотора [57]. Каспаза-1, член семейства цистеиновых протеаз, проявляет потерю экспрессии в 19,3 % случаев карциномы желудка [57], при этом уровень экспрессии реверсируется при обработке клеточной линии 5-аза-2'-дезоксцитидином и/или трихостатином.

Гипометилирование определенных генов также способствует канцерогенезу желудка. Первоначально считалось, что глобальное гипометилирование генома является исключительным событием в развитии рака [57]. Потеря метилирования при раке в основном происходит из-за гипометилирования повторяющихся последовательностей ДНК. В процессе развития новообразования степень гипометилирования геномной ДНК увеличивается по мере перехода поражения от доброкачественного заболевания к метастатическому [57]. Деметилирование ДНК может способствовать митотической рекомбинации, что приводит к делециям, транслокациям и хромосомной нестабильности [56]. Деметилирование *MAGE*, синуклеина-γ (*SNCG*) и циклина D2 было описано при карциноме желудка [57].

Параллельно с глобальным гипометилированием гиперметилирование CpG островков также оказывает сайленсинговый эффект на микроРНК. МикроРНК представляют собой короткие, 18–22 нуклеотида, некодирующие РНК, которые регулируют многие клеточные функции, включая пролиферацию клеток, апоптоз и дифференцировку, путем подавле-

ния специфических генов-мишеней посредством репрессии трансляции или деградации мРНК [58].

2.2.2. Модификация гистонов.

В нормальной клетке точный баланс поддерживает нуклеосомную ДНК либо в активной/ацетилированной, либо в неактивной/деацетилированной форме. Этот адекватный баланс контролируется ацетилирующими ферментами (гистоновые ацетилтрансферазы) и деацетилирующими ферментами (HDAC). Модификация включает метилирование остатков аргинина и лизина гистонов. Это метилирование катализируется гистонметилтрансферазой, и этот процесс участвует в регуляции широкого спектра активности генов и структур хроматина. В общем, метилирование лизина в H3K9, H3K27 и H4K20 связано с подавлением транскрипции генов, тогда как метилирование в H3K4, H3K36 и H3K79 связано с активацией генов [59].

3. Особенности молекулярного профиля наследственного рака желудка.

В то время как подавляющее большинство случаев РЖ носит спорадический характер, семейная агрегация происходит примерно в 10 % случаев, и из них только 1–3 % явно представляют собой наследственную форму. Наследственный РЖ включает такие синдромы, как наследственный диффузный РЖ, аденокарцинома желудка и проксимальный полипоз желудка (GAPPS) и семейный кишечный РЖ (FIGC). РЖ также был идентифицирован как часть других наследственных раковых синдромов, таких как наследственный неполипозный колоректальный рак, синдром Ли-Фраумени, семейный аденоматозный полипоз и синдром Пейтца-Егерса [60].

Наследственный диффузный рак желудка (HDGC) является одной из наиболее генетически охарак-

теризованных форм наследственного РЖ. HDGC в основном связан с гетерозиготными мутациями *CDH1* (Е-кадгерин), включая сдвиг рамки считывания, нонсенс- и миссенс-мутации, а также крупные перестройки [60]. Патогенная мутация в *CDH1* увеличивает риск развития диффузного рака желудка в возрасте 80 лет до 70 % [60]. Гистопатология HDGC сравнима со спорадическим диффузным раком желудка, хотя наличие типичных предраковых поражений, *in situ* или педжетоидных перстневидных клеток, является специфичным для *CDH1*-ассоциированного HDGC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РЖ представляет собой совокупность различных генетических и эпигенетических изменений, и его молекулярный ландшафт чрезвычайно сложен. Улучшение нашего понимания генетики РЖ значительно ускорило за последние десятилетия, что позволило нам пересмотреть определение болезни на молекулярном уровне. Эти результаты могут привести к выявлению групп высокого риска, и, в конечном итоге, к улучшению результатов лечения. Классификации TCGA и ACRG открыли двери для полного понимания сложного молекулярного ландшафта РЖ. Исследования геномного и эпигеномного профиля обеспечивают лучшее понимание молекулярных основ РЖ. В данном обзоре характеристика и классификация РЖ на генетическом и эпигенетическом уровне подтверждает, что это заболевание является крайне гетерогенным. Клиницисты должны использовать информацию, полученную в результате этих исследований, как для разработки, так и для тестирования потенциальных маркеров и новых таргетных терапевтических подходов.

Список источников

1. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Франциянц Е. М., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Ильченко С. А. и др. Результаты химиотерапии с озонированными средами в комплексном лечении больных резектабельным раком желудка. Современные проблемы науки и образования. 2012;(6):172. EDN: TODMQF
2. Fujino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T, et al. Prospective study of educational background and stomach cancer in Japan. *Prev Med.* 2002 Aug;35(2):121–127. <https://doi.org/10.1006/pmed.2002.1066>
3. Кит О. И., Самойленко Н. С., Франциянц Е. М., Солдаткина Н. В., Сагакянц А. Б., Харагезов Д. А. и др. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований. Современные проблемы науки и образования. 2019;(4):136. EDN: QRPQPE
4. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012 Jul 15;4(7):156–169. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v4.i7.156>
5. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 Sep;45(3):413–428. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.04.002>

6. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
7. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May;21(5):449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
8. Li X, Wu WKK, Xing R, Wong SH, Liu Y, Fang X, et al. Distinct Subtypes of Gastric Cancer Defined by Molecular Characterization Include Novel Mutational Signatures with Prognostic Capability. *Cancer Res*. 2016 Apr 1;76(7):1724–1732. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2443>
9. Gedder H, zur Hausen A, Gabbert HE, Sarbia M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Jun;34(3):209–214. <https://doi.org/10.1007/s13402-011-0028-6>
10. Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut*. 2012 May;61(5):673–684. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301839>
11. Kwak EL, Ahronian LG, Siravegna G, Mussolin B, Borger DR, Godfrey JT, et al. Molecular Heterogeneity and Receptor Coamplification Drive Resistance to Targeted Therapy in MET-Amplified Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov*. 2015 Dec;5(12):1271–1281. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0748>
12. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011 May 1;17(9):2693–2701. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2203>
13. Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Apr;8(4):437–447. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0033>
14. Kuboki Y, Yamashita S, Niwa T, Ushijima T, Nagatsuma A, Kuwata T, et al. Comprehensive analyses using next-generation sequencing and immunohistochemistry enable precise treatment in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):127–133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv508>
15. Nagatsuma AK, Aizawa M, Kuwata T, Doi T, Ohtsu A, Fujii H, et al. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2015 Apr;18(2):227–238. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0360-4>
16. Yuki S, Shitara K, Kadowaki S, Minashi K, Takeno A, Hara H, et al. The nationwide cancer genome screening project in Japan SCRUM-Japan GI-SCREEN: Efficient identification of cancer genome alterations in advanced gastric cancer (GC). *JCO*. 2018 May 20;36(15_suppl):4050–4050. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4050
17. Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pyltsin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, et al. Copy Number Variation in Tumor Cells and Extracellular DNA in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Bull Exp Biol Med*. 2019 Oct;167(6):771–778. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04620-y>
18. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutilin DS, Gudueva EN. Changes in the number of copies of genetic loci in gastric cancer. *Mol Biol (Mosk)*. 2015;49(4):658–666. <https://doi.org/10.7868/S0026898415040096>
19. Кит О. И., Водолажский Д. И., Геворкян Ю. А., Кутилин Д. С., Малейко М. Л., Двадненко К. В. и др. Изменение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 при малигнизации тканей желудка. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-4):671–674. EDN: SVQVMB
20. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Малейко М. Л., Двадненко К. В., Енин Я. С. и др. Копийность генов GSTP1, NFKB1 и локуса HV2 митохондриальной ДНК при некоторых гистологических типах рака желудка. *Успехи современного естествознания*. 2015;(1-6):918–921. EDN: TSNHUN
21. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Малейко М. Л., Двадненко К. В., Енин Я. С. и др. Относительная копийность апоптоз-регулирующих генов как показатель малигнизации тканей желудка. *Успехи современного естествознания*. 2015;(3):40–45. EDN: UDZVXH
22. Kutilin DS, Vodolazhsky DI, Trifanov VS, Przhedetsky YuV. Relative copy number variation of genes in malignant gastric tissues. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 May 20;33:e15033–e15033. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e15033
23. Кит О. И., Кутилин Д. С., Водолажский Д. И., Малейко М. Л., Двадненко К. В., Антонец А. В. и др. Изменение копийности генов при малигнизации тканей желудка. *Евразийский онкологический журнал*. 2014;3(3):436–437. EDN: TJNRQM
24. Li-Chang HH, Kasaian K, Ng Y, Lum A, Kong E, Lim H, et al. Retrospective review using targeted deep sequencing reveals mutational differences between gastroesophageal junction and gastric carcinomas. *BMC Cancer*. 2015 Feb 6;15:32. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1021-7>
25. Hu XT, He C. Recent progress in the study of methylated tumor suppressor genes in gastric cancer. *Chin J Cancer*. 2013 Jan;32(1):31–41. <https://doi.org/10.5732/cjc.011.10175>
26. Wang K, Kan J, Yuen ST, Shi ST, Chu KM, Law S, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet*. 2011 Oct 30;43(12):1219–1223. <https://doi.org/10.1038/ng.982>

27. Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HHN, Shi ST, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet.* 2014 Jun;46(6):573–582. <https://doi.org/10.1038/ng.2983>
28. Katoh M, Katoh M. Evolutionary recombination hotspot around GSDML-GSDM locus is closely linked to the oncogenic recombination hotspot around the PPP1R1B-ERBB2-GRB7 amplicon. *Int J Oncol.* 2004 Apr;24(4):757–763.
29. Gonzalgo ML, Jones PA. Mutagenic and epigenetic effects of DNA methylation. *Mutat Res.* 1997 Apr;386(2):107–118. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(96\)00047-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(96)00047-6)
30. Lee HS, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kim WH. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis. *J Pathol.* 2003 May;200(1):39–46. <https://doi.org/10.1002/path.1288>
31. Wu XX, Li H, Zhao M. Medical Molecular Biology Beijing: Science Press; 2009, 303–304 p.
32. Calcagno DQ, Leal MF, Assumpcao PP, Smith MAC, Burbano RR. MYC and gastric adenocarcinoma carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 21;14(39):5962–5968. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5962>
33. Song Z, Liu W, Xiao Y, Zhang M, Luo Y, Yuan W, et al. PRR11 Is a Prognostic Marker and Potential Oncogene in Patients with Gastric Cancer. *PLoS One.* 2015;10(8):e0128943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128943>
34. Kishimoto I, Mitomi H, Ohkura Y, Kanazawa H, Fukui N, Watanabe M. Abnormal expression of p16(INK4a), cyclin D1, cyclin-dependent kinase 4 and retinoblastoma protein in gastric carcinomas. *J Surg Oncol.* 2008 Jul 1;98(1):60–66. <https://doi.org/10.1002/jso.21087>
35. Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer.* 1994 Apr 15;73(8):2013–2026. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940415\)73:8<2013::aid-cnrc2820730802>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2013::aid-cnrc2820730802>3.0.co;2-j)
36. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 1999 Aug 1;13(15):1899–1911. <https://doi.org/10.1101/gad.13.15.1899>
37. Guo XY, Dong L, Qin B, Jiang J, Shi AM. Decreased expression of gastrophilic 1 in gastric mucosa of gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 28;20(44):16702–16706. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16702>
38. Mao W, Chen J, Peng TL, Yin XF, Chen LZ, Chen MH. Helicobacter pylori infection and administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs down-regulate the expression of gastrophilic-1 in gastric mucosa. *Turk J Gastroenterol.* 2012 Jun;23(3):212–219. <https://doi.org/10.4318/tjg.2012.0345>
39. Yan GR, Xu SH, Tan ZL, Yin XF, He QY. Proteomics characterization of gastrophilic 1-induced growth inhibition of gastric cancer cells. *Proteomics.* 2011 Sep;11(18):3657–3664. <https://doi.org/10.1002/pmic.201100215>
40. Shimada S, Mimata A, Sekine M, Mogushi K, Akiyama Y, Fukamachi H, et al. Synergistic tumour suppressor activity of E-cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer. *Gut.* 2012 Mar;61(3):344–353. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300050>
41. Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J.* 2012;18(4):355–363. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31826246dc>
42. Chen Y, Kingham K, Ford JM, Rosing J, Van Dam J, Jeffrey RB, et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Sep;18(9):2594–2598. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1648-9>
43. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015 Jun;52(6):361–374. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>
44. Chen J, Wang T, Zhou YC, Gao F, Zhang ZH, Xu H, et al. Aquaporin 3 promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014 May 3;33(1):38. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-38>
45. Kannan A, Krishnan A, Ali M, Subramaniam S, Halagowder D, Sivasithamparam ND. Caveolin-1 promotes gastric cancer progression by up-regulating epithelial to mesenchymal transition by crosstalk of signalling mechanisms under hypoxic condition. *Eur J Cancer.* 2014 Jan;50(1):204–215. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.016>
46. Liu WF, Ji SR, Sun JJ, Zhang Y, Liu ZY, Liang AB, et al. CD146 expression correlates with epithelial-mesenchymal transition markers and a poor prognosis in gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13(5):6399–6406. <https://doi.org/10.3390/ijms13056399>
47. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology.* 2012 Sep;143(3):550–563. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.009>
48. Karaman A, Kabalar ME, Binici DN, Oztürk C, Pirim I. Genetic alterations in gastric precancerous lesions. *Genet Couns.* 2010;21(4):439–450.
49. Byun DS, Cho K, Ryu BK, Lee MG, Park JI, Chae KS, et al. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2003 Apr 10;104(3):318–327. <https://doi.org/10.1002/ijc.10962>
50. Rumpel CA, Powell SM, Moskaluk CA. Mapping of genetic deletions on the long arm of chromosome 4 in human esophageal adenocarcinomas. *Am J Pathol.* 1999 May;154(5):1329–1334. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65386-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65386-2)
51. Ottini L, Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Agnese V, Colucci G, et al. Patterns of genomic instability in gastric cancer: clinical implications and perspectives. *Ann Oncol.* 2006 Jun;17 Suppl 7:vii97–102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl960>

52. Skierucha M, Milne AN, Offerhaus GJA, Polkowski WP, Maciejewski R, Sitarz R. Molecular alterations in gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 28;22(8):2460–2474.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2460>

53. Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, De Pauw A, Buecher B, Noguès C, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet*. 2013 Jul;50(7):486–489.

<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101472>

54. Nobili S, Bruno L, Landini I, Napoli C, Bechi P, Tonelli F, et al. Genomic and genetic alterations influence the progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan 21;17(3):290–299. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i3.290>

55. Simpson AJ, Caballero OL, Pena SD. Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer. *Trends Mol Med*. 2001 Feb;7(2):76–80. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(01\)01916-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(01)01916-5)

56. Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Jan;41(1):136–146.

<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.09.011>

57. Chan AWH, Chan MWY, Lee TL, Ng EKW, Leung WK, Lau JYW, et al. Promoter hypermethylation of Death-associated protein-kinase gene associated with advance stage gastric cancer. *Oncol Rep*. 2005 May;13(5):937–941.

58. Димитриади Т. А., Бурцев Д. В., Дженкова Е. А., Кутилин Д. С. Дифференциальная экспрессия микроРНК и их генов-мишеней при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях разной степени тяжести. Успехи молекулярной онкологии. 2020;7(2):47–61. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2020-7-2-47-61>, EDN: NNFZRI

59. Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Oct;68(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.03.001>

60. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):e60–70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71016-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71016-2)

Информация об авторах:

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Солдаткина Наталья Васильевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>, SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046

Колесников Владимир Евгеньевич – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-6992>, SPIN: 9915-0578, AuthorID: 705852

Тимошкина Наталья Николаевна – к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651

Кутилин Денис Сергеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680

Бондаренко Ольга Константиновна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Вклад авторов:

Геворкян Ю. А. – научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование;

Дашков А. В. – написание текста, научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных;

Солдаткина Н. В. – научное редактирование, обработка материала;

Колесников В. Е. – научное редактирование, обработка материала;

Тимошкина Н. Н. – анализ и интерпретация данных;

Кутилин Д. С. – анализ и интерпретация данных;

Бондаренко О. К. – анализ и интерпретация данных.

ОПТИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ УТЕЧКИ ВОЗДУХА ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ РАКА

К. Д. Иозефи[✉], Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, О. Н. Статешный, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, Т. Г. Айрапетова, В. Н. Витковская, М. А. Гаппоева, Э. А. Мирзоян, М. А. Хомидов, А. Н. Шевченко, С. Н. Димитриади

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ K.iozeffi@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Резекция легкого – основное диагностическое и лечебное хирургическое вмешательство при раке легкого. Сброс воздуха по плевральным дренажам нередко возникает после операций на легких из-за повреждения легочной паренхимы. Следовательно, правильное дренирование плевральной полости имеет весьма важное значение для успешного исхода операции. Установка единственного плеврального дренажа после анатомической резекции, отказ от применения вакуум-аспирации и максимально раннее удаление дренажей способствуют быстрой активизации больных в послеоперационном периоде. Длительная утечка воздуха (ДУВ) после резекции легкого в среднем, развивается у 15 % больных раком легкого, оставаясь одним из наиболее распространенных осложнений, неблагоприятно влияющим на реабилитацию больных и приводящим к задержке выписки из больницы. Частота развития эмпиемы при ДУВ составляет 10,4 % при сбросе воздуха более 7 дней по сравнению с 1 % при утечках воздуха менее или равных 7 дням. ДУВ требует длительного дренирования плевральной полости, что усиливает послеоперационную боль, вызывая поверхностное дыхание, затрудненное откашливание приводит к повышенному риску развития пневмонии, снижение подвижности сопровождается высоким риском тромбоэмболических осложнений. Кроме того, лечение осложнения связано с необходимостью выполнения дополнительных инвазивных вмешательств таких как химический или механический плевродез. Длительная утечка воздуха связана с увеличением госпитальной летальности. Пациенты с утечкой воздуха имеют в 3,4 раза больший риск смерти, чем больные без нее. Активная тактика применительно к ДУВ включает в себя предоперационное прогнозирование высокого риска осложнения, интраоперационные мероприятия для предотвращения сброса воздуха из паренхимы легкого и послеоперационное лечение для сокращения продолжительности ДУВ. Актуальность проблемы обусловлена тем, что длительная утечка воздуха у больных раком лёгкого после органосохранных операций связана с повышением риска развития инфекционных осложнений в связи с необходимостью длительного дренирования плевральной полости. В данном обзоре основное внимание уделено двум составляющим послеоперационного ведения ДУВ: диагностике с точной оценкой интенсивности сброса воздуха и лечению альвеолярно-плевральных свищей.

Ключевые слова:

резекция легких, длительная утечка воздуха, ведение плевральных дренажей, цифровые дренажные системы, плевродез аутологичной кровью, амбулаторное ведение

Для корреспонденции:

Иозефи Кристиан Дмитриевич – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: K.iozeffi@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>

SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592

ResearcherID: AAZ-3632-2021

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Иозефи К. Д., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Статешный О. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Айрапетова Т. Г., Витковская В. Н., Гаппоева М. А., Мирзоян Э. А., Хомидов М. А., Шевченко А. Н., Димитриади С. Н. Оптимальное лечение длительной утечки воздуха после резекций легкого по поводу рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 79-93. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-8>, <https://elibrary.ru/jffeih>

Статья поступила в редакцию 14.09.2022; одобрена после рецензирования 25.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Иозефи К. Д., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Статешный О. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Айрапетова Т. Г., Витковская В. Н., Гаппоева М. А., Мирзоян Э. А., Хомидов М. А., Шевченко А. Н., Димитриади С. Н., 2023

OPTIMAL MANAGEMENT OF LONG-TERM AIR LEAKAGE AFTER LUNG RESECTIONS FOR CANCER

K. D. Iozefi[✉], D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, O. N. Stateshny, A. G. Milakin, I. A. Leyman, T. G. Ayrapetova, V. N. Vitkovskaya, M. A. Gappoeva, E. A. Mirzoyan, M. A. Khomidov, A. N. Shevchenko, S. N. Dimitriadi

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ K.iozeffi@gmail.com

ABSTRACT

Lung resection is the main diagnostic and therapeutic surgical intervention in terms of lung cancer management. Air leak through pleural drains often occurs after lung resections due to damage to the pulmonary parenchyma. Therefore, proper drainage of the pleural cavity is very important for the successful outcome of the operation. The installation of a single pleural drainage after anatomical resection, the refusal to use vacuum aspiration and the earliest possible removal of drains contribute to the rapid activation of patients in the postoperative period. Prolonged air leakage (PAL) after lung resection, on average, develops in 15 % of lung cancer patients, remaining one of the most common complications adversely affecting the rehabilitation of patients and leading to delayed discharge from the hospital. The incidence of empyema with prolonged air leakage is 10.4 % with air discharge for more than 7 days compared to 1 % with air leaks less than or equal to 7 days. PAL requires prolonged drainage of the pleural cavity, which increases postoperative pain, causing shallow breathing, difficulty coughing leads to an increased risk of pneumonia, decreased mobility is accompanied by a high risk of thromboembolic complications. In addition, the treatment of complications is associated with the need to perform additional invasive interventions such as chemical or mechanical pleurodesis. Prolonged air leakage is associated with an increase in hospital mortality. Patients with an air leak have a 3.4 times greater risk of death than patients without it. Active tactics in relation to PAL include preoperative prediction of a high risk of complications, intraoperative measures to prevent air leak from the lung parenchyma and postoperative treatment to reduce the duration of PAL. The urgency of the problem is due to the fact that prolonged air leakage in patients with lung cancer after organ-preserving operations is associated with an increased risk of infectious complications due to the need for prolonged drainage of the pleural cavity. In this review, the main attention is paid to two components of postoperative management of PAL: diagnosis with an accurate assessment of the intensity of air leak and treatment of alveolar-pleural fistulas.

Keywords:

lung resection, prolonged air leakage, chest tube management, digital drainage systems, autologous blood patch pleurodesis, outpatient management

For correspondence:

Kristian D. Iozefi – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: K.iozeffi@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>
SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592
ResearcherID: AAZ-3632-2021

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Iozefi K. D., Kharagezov D. A., Lazutin Yu. N., Stateshny O. N., Milakin A. G., Leyman I. A., Ayrapetova T. G., Vitkovskaya V. N., Gappoeva M. A., Mirzoyan E. A., Khomidov M. A., Shevchenko A. N., Dimitriadi S. N. Optimal management of long-term air leakage after lung resections for cancer. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 79-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-8>, <https://elibrary.ru/jffeih>

The article was submitted 14.09.2022; approved after reviewing 25.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Резекция легких остается основным диагностическим или лечебным вмешательством в торакальной хирургии. В дополнение к всестороннему предоперационному обследованию, тщательному выполнению хирургического вмешательства, надлежащий послеоперационный уход обязательно необходим для достижения благоприятного результата хирургического лечения рака лёгкого (РЛ). Сброс воздуха по плевральным дренажам нередко возникает после операций на легких из-за повреждения легочной паренхимы. Частота сброса воздуха после резекции легкого составляет от 25 % до 50 % в 1-й день после операции и до 20 % во 2-й день [1; 2]. Следовательно, правильное дренирование плевральной полости имеет весьма важное значение для успешного исхода операции. Установка единственного плеврального дренажа (ПД) после анатомической резекции, отказ от применения вакуум-аспирации и максимально раннее удаление дренажа на фоне достаточного обезболивания способствуют быстрой активизации и реабилитации больных в послеоперационном периоде. Сброс воздуха в большинстве случаев прекращается самопроизвольно, но когда он продолжается на 5–7 сутки после операции, то такая длительная утечка воздуха (ДУВ) считается осложнением [3]. ДУВ, вследствие сообщения альвеол легочной паренхимы дистальнее сегментарного бронха с плевральной полостью [3], после резекции легкого в среднем, развивается у 15 % больных РЛ, оставаясь одним из наиболее распространенных осложнений, неблагоприятно влияющим на реабилитацию больных и приводящим к задержке выписки из больницы [4].

Программы улучшенной реабилитации после операции (ERAS) разрабатываются таким образом, чтобы противопоставить возможным осложнениям научно обоснованный подход к их профилактике и лечению. Активная тактика применительно к ДУВ включает в себя предоперационное прогнозирование высокого риска осложнения, интраоперационные мероприятия для предотвращения сброса воздуха из паренхимы легкого и послеоперационное лечение для сокращения продолжительности ДУВ. В данном обзоре основное внимание уделено двум составляющим послеоперационного ведения ДУВ: диагностике с точной оценкой интенсивности сброса воздуха и лечению альвеолярно-плевральных свищей.

Количество дренажей плевральной полости

После анатомической резекции легких традиционно устанавливают апикальную дренажную трубку для отвода воздуха и базальную дренажную трубку для отвода жидкости. Необходимость традиционного подхода недавно оспорена в литературе. К настоящему времени проведено 4 рандомизированных клинических исследования (РКИ) [5–8], одно не рандомизированное исследование [9] и два мета-анализа [10; 11], изучивших результаты послеоперационного ведения дренажей плевральной полости после анатомических резекций легкого. В них сообщается о продолжительности стояния ПД, длительности пребывания в больнице (ДПБ), выраженности послеоперационной боли и осложнениях. Ни в одном исследовании не представлены данные о преимуществе двух ПД по сравнению с одним дренажем плевральной полости. Более короткая продолжительность стояния ПД и ДПБ обнаружена в одном РКИ [6] и в обоих мета-анализах [10; 11]. Один мета-анализ [10] и 3 клинических исследования [5; 7; 9] свидетельствуют об уменьшении послеоперационной боли. Изучение послеоперационных осложнений в 3 РКИ [5–7] и в обоих мета-анализах [12; 13] не выявило различий в зависимости от количества ПД так же, как и в необходимости повторного дренирования плевральной полости.

Оказывается, вполне достаточно одного дренажа плевральной полости, а объединенные данные свидетельствуют о том, что один ПД сокращает продолжительность стояния ПД и ДПБ. На самом деле, у больных с ДУВ и клиническими проявлениями пневмоторакса, не контролируемые с помощью одного ПД, может потребоваться установка второго дренажа. Важно то, что по литературным данным не отмечено уменьшения потребности в повторном дренировании плевральной полости при установке двух дренажей [5–7; 10; 11]. Протоколы ERAS свидетельствуют об успешном использовании одного ПД для управления сбросом воздуха после резекции легкого [14]. Следовательно, несмотря на традиционное использование двух дренажей, вполне достаточно одного сигнального дренажа плевральной полости для контроля сброса воздуха и ведения больных с развившейся ДУВ.

Оценка интенсивности сброса воздуха

Традиционные аналоговые системы позволяют проводить только субъективную статическую оценку сброса воздуха по ПД. Цифровые устройства

дают более объективные данные об интенсивности сброса воздуха путем измерения и непрерывной записи значений потока воздуха в виде объема за единицу времени, т.е. мл/мин. Роль рентгенографии грудной клетки тоже недавно пересмотрена. Кроме того, пациенты нередко выписываются с портативными дренажными устройствами и, следовательно, нуждаются в оценке ДУВ в амбулаторных условиях [12]. Важно отметить, что методы, обсуждаемые ниже, ограничиваются только сбросом воздуха из альвеолярно-плеврального, но не бронхоплеврального свища, который всегда требует другой тактики лечения.

Первоначальные системы дренирования плевральной полости (СДПП) были трех-баллонными дренажными устройствами. Наиболее распространенными аналоговыми дренажными устройствами, используемыми сегодня, являются широко известные: Pleur-evac® (Teleflex Incorporated, США) и Atrium® (Maquet Getinge Group, Германия) [12]. Устройства состоят из камеры сбора жидкости и камеры водяного затвора для измерения интенсивности сброса воздуха. Сброс воздуха измеряется по образованию пузырьков воздуха в камере водяного затвора. Оценка сброса воздуха производится путем регистрации числа на пронумерованном столбце, в который попадают пузырьки воздуха, когда пациент кашляет или выдыхает; чем выше достигнутое число, тем больше интенсивность сброса воздуха. Попытки количественно измерить интенсивность сброса воздуха предпринимались в нескольких классификациях. Однако наиболее часто цитируемой остается Robert David Cerfolio Classification System, представленная 4 классами сброса воздуха: 1-й степени при кашле, 2-й степени при выдохе, 3-й степени при вдохе и 4-й степени с постоянным сбросом (пузырением) во время вдоха и выдоха [13]. Наблюдение пузырьков воздуха в камере водяного затвора метод весьма субъективный, создающий неопределенность в отношении наличия или отсутствия небольшого сброса воздуха, что делает допустимым провокативное перекрытие ПД [15]. Провокативные перекрытия ПД задерживают выписку больных с отсутствием ДУВ или несут риск развития пневмоторакса и подкожной эмфиземы у пациентов с ДУВ.

С 2007 г. стали популярными цифровые СДПП, которые способствуют уменьшению вариабельности в оценке интенсивности сброса воздуха при принятии клинических решений и своевременной

диагностике ДУВ. Они позволяют точно измерять внутриплевральное давление и поддерживать его стабильные отрицательные параметры с помощью электронного датчика и цифровой консоли. Кроме того, цифровые СДПП более портативны по сравнению с СДПП с водяным затвором, что облегчает физическую активность пациентов [12].

Ожидалось, что протоколы, разработанные на основе использования цифровых СДПП, приведут к более простому послеоперационному ведению дренажей плевральной полости. Объективное измерение интенсивности сброса воздуха позволит медицинскому персоналу вовремя определить, когда утечка воздуха прекратилась, что должно способствовать максимально раннему удалению ПД и выписке из больницы. С другой стороны, предполагалось, что использование цифровых СДПП обеспечит активное выявление больных с развитием ДУВ. Выявление ДУВ поможет своевременно определить оптимальную тактику ведения таких пациентов и тех, кому возможна выписка из больницы с портативными дренажными устройствами.

В настоящее время для измерения интенсивности сброса воздуха доступны цифровые СДПП Thoraz® (Medela Healthcare, Баар, Швейцария) и Atmos® (Medizin Technik, Германия), которые позволяют непрерывно измерять поток воздуха и регистрировать его в виде графика в течение 12–48 часов [15]. Потенциальными преимуществами более объективных измерений, предоставляемых цифровыми СДПП, считаются возможность максимально раннего удаления ПД, меньшее количество попыток провокативных пережатий и заблаговременное прогнозирование или ранняя диагностика ДУВ [12]. Проведены многочисленные РКИ, сравнивающие эффективность цифровых и аналоговых СДПП, с первичной конечной точкой в виде продолжительности пребывания в больнице и продолжительности стояния ПД (табл. 1).

Преимущество цифровых СДПП в отношении сокращения продолжительности стояния ПД и сокращения ДПБ продемонстрировано в 5 исследованиях [16–20]. Одно исследование показало меньшую продолжительность стояния ПД без существенной разницы в ДПБ [21]. Отсутствие достоверных различий в продолжительности стояния ПД и в ДПБ зарегистрировано в четырех исследованиях [1; 22; 23] (табл. 1). Два рандомизированных исследования показали, что цифровые устройства привели к меньшему количеству провокативных пережатий ПД [1; 22].

Возможными объяснениями столь различных результатов являются отсутствие единого мнения об интенсивности сброса воздуха перед удалением ПД и разное количество ПД. На самом деле, интенсивность потока воздуха, используемая в качестве порогового значения перед удалением дренажей из плевральной полости, колеблется от 0 до 40 мл/мин в течение различных временных интервалов от 8 до 12 часов [20–24]. В дополнение к сбросу воздуха, количество отделяемой по ПД жидкости является ещё одним критерием, который как правило учитывают перед удалением дренажей. В отношении количества жидкости допустимого для удаления ПД также нет единого мнения с колебаниями относительно объёма от 200 до 450 мл за 24 часа [21–24]. Кроме того, ПД не обязательно удаляются сразу после прекращения сброса воздуха, а обычно в течение дня после утреннего обхода. Таким образом, как только окончательные критерии будут установлены непрерывный мониторинг сброса воздуха цифровы-

ми дренажными устройствами, позволит наконец извлечь действительную пользу от своевременного удаления ПД.

Первый мета-анализ, касающийся использования различных СДПП после резекции легкого, предпринят S. Coughlin с сотр. в 2012 г. В нём проанализированы 4 РКИ, проведенные за период с 2001 по 2007 гг. [16–19]. Существенных различий с точки зрения продолжительности сброса воздуха, частоты ДУВ, продолжительности стояния ПД и продолжительности пребывания в больнице при сравнении применения СДПП с вакуум-аспирацией или с водяным затвором обнаружено не было [25]. В 2018 г. J. Zhou с коллегами провели мета-анализ 10 РКИ с участием 1601 больного по тем же вопросам и в таких же группах сравнения. В итоге на основании результатов их мета-анализа роль СДПП с водяным затвором или вакуум-аспирацией по-прежнему осталась невыясненной. Тем не менее, необходимость выборочного применения вакуум-

Таблица 1. Результаты 10 РКИ сравнивающих эффективность цифровых и аналоговых систем дренирования плевральной полости

Авторы/год	N/M (%) / Ср. возраст	Доступ	Тип операции	Осложнения (%)	ДПБ
Cerfolio R. J., Bryant A. 2008 [20]	100/51 % /62,0	VATS: 0 % торакоотомия: 100 %	ЛЭ: 55 % СЭ: 16 % АР: 29 %	Нет данных	3,3 vs. 4,0 дней ($p = 0,055$)
Filosso P. L. et al. 2010 [22]	31/67,7 %/ 69,6 ± 3,4	VATS: 0 % торакоотомия: 100 %	ЛЭ: 100 %	Нет данных	8 vs. 7 дней ($p = 0,0385$)
Brunelli A. et al. 2010 [21]	166/72,9 %/ 66,7 ± 10,9	VATS: 0 % торакоотомия: 100 %	ЛЭ: 100 %	15,06 %	6,4 vs. 6,3 дней ($p < 0,05$)
Bertolaccini L. et al. 2011 [24]	100/59 %/ 65,5 ± 13,6	Нет данных	ЛЭ: 48 % СЭ: 6 % АР: 46 %	2 %	6,5 vs. 7,1 дней ($p = 0,09$)
Pompili C. et al. 2014 [23]	390/52,3 %/ 66,2	VATS: 80,84 % торакоотомия: 19,16 %	ЛЭ: 85,3 % СЭ: 14,7 %	Нет данных	4,6 vs. 5,6 дней ($p < 0,0001$)
Lijkendijk M. et al. 2015 [27]	105/37,1 %/ 68,3	VATS: 39,04 % торакоотомия: 60,96 %	ЛЭ: 100 %	Нет данных	4 vs. 5 дней ($p = 0,65$)
Gilbert S. et al. 2015 [1]	176/36,3 %/ 68,0	VATS: 72,09 % торакоотомия: 27,91 %	ЛЭ: 76,74 % СЭ: 23,26 %	13,64 %	4,0 vs. 4,0 дней ($p = 0,09$)
Lococo F. et al. 2017 [29]	95/51,5 %/ 63,6 ± 13,0	Нет данных	ЛЭ: 52,63 % АР: 47,37 %	2,11 %	5,8 vs. 6,2 дней ($p = 0,5$)
Plourde M. et al. 2018 [28]	215/43,2 %/ 67,5 ± 9,3	VATS: 83,72 % торакоотомия: 16,28 %	ЛЭ: 93,49 % СЭ: 4,19 % АР: 2,32 %	5,12 %	4 vs. 5 дней ($p = 0,47$)

Примечание: N – количество больных; M (%) – мужской пол в %; VATS – видеоассистированная торакоскопическая хирургия; ЛЭ – лобэктомия; СЭ – сегментэктомия; АР – атипичная резекция; ДПБ – длительность пребывания в больнице.

аспирации обосновывалась присутствием остаточного или усиливающегося пневмоторакса [26]. В последнее время использование цифровых СДПП после резекций легких становится все более популярным. J. Zhou с сотр. в 2018 г. и H. Wang с сотр. в 2019 г. высказались в пользу клинического применения цифровых СДПП у больных, перенесших резекцию легких для сокращения времени сброса воздуха, длительности стояния ПД, продолжительности пребывания в больнице по сравнению с аспирационными СДПП [26].

Последний систематический обзор выявил 21 сравнительное РКИ эффективности цифровых и аналоговых СДПП с участием 3399 больных, мужчины составляют 58,9 %, средний возраст испытуемых – 63,2 г., которые были включены в мета-анализ [27]. Мета-анализ преследовал цель сравнить клиническую эффективность цифровых и аспирационных СДПП с дренажным устройством с водяным затвором с точки зрения их влияния на продолжительность стояния ПД, частоту ДУВ после резекции легкого и ДПБ. Данные о хирургическом доступе получены у 2326 больных: 1439 (61,87 %) пациентам выполнена торакотомия и 887 (38,13 %) – видеоассистированная торакоскопическая операция (VATS). Тип оперативного вмешательства установлен у 2744 пациентов: 2089 (76,13 %) выполнена лоб- или билобэктомия, 189 (6,89 %) – сегментэктомия и 466 (16,98 %) – атипичная резекция или биопсия легкого. Осложнения после резекций легких, такие как ДУВ, кровотечение, ателектаз и пневмония – нередки, на их долю приходится около 6–23 %, 0,1–0,3 %, 1–20 % и 3–25 %, соответственно. Отобранные для мета-анализа 9 РКИ сообщили о различной частоте осложнений после резекции легкого в диапазоне от 2 % до 61,54 % [12; 17; 19; 21–26].

Для изучения первичной контрольной точки, которой выбрана ДПБ, проанализировано 13 исследований [1; 16–20; 22–24; 28–31] с участием 1870 пациентов. Использование цифровых СДПП или СДПП с водяным затвором достоверно ассоциировалось с более коротким пребыванием в больнице, чем при применении СДПП с вакуум аспирацией; MD колеблется между –1,40 (95 % CI: –2,20– –0,60) для цифровых СДПП и –1,05 (95 % CI: –1,91– –0,18) для СДПП с водяным затвором [27]. Относительно продолжительности стояния ПД проанализированы 10 исследований с участием 2124 пациентов [1; 17; 18; 20; 23; 24; 28–31]. Цифровые СДПП существенно сократили продолжительность стояния

ПД (MD: –0,68; 95 % CI: –1,32– –0,04), в то время как значение СДПП с водяным затвором в сокращении продолжительности стояния ПД осталось неубедительным. По проблеме возникновения ДУВ изучено 14 исследований, включивших данные 2709 больных [17–21; 25; 28–31]. Несмотря на то, что цифровые и СДПП с водяным затвором положительно влияли на предотвращение ДУВ, оба способа не достигли статистической значимости (цифровой: OR = 0,76; 95 % CI: 0,42–1,39; с водяным затвором: OR = 0,95; 95 % CI: 0,56–1,62) [27].

Мета-анализ показал, что использование как цифровых СДПП, так и водяного затвора достоверно связано с более короткой ДПБ, чем при подключении ПД к аспирационным СДПП. Цифровые СДПП обеспечили сокращение продолжительности стояния ПД на 0,68 дня (MD: –0,68, 95 % CI: от –1,32 до –0,04), а водяной затвор на 0,45 дня (MD: –0,45, 95 % CI: от –1,11 до 0,20) по сравнению с СДПП с вакуум-аспирацией. Цифровые СДПП приводили к сокращению ДПБ на 1,4 дня (MD: –1,40, 95 % CI: от –2,20 до –0,60), в то время как применение водяного затвора связано с сокращением ДПБ на 1,05 дня (MD: –1,05, 95 % CI: от –1,91 до –0,18) по сравнению с аспирационными СДПП [27]. Логично, что более раннее удаление ПД приводит к более короткому пребыванию в больнице, что является основным результатом подтвержденным мета-анализом.

Разница в результатах между пребыванием в больнице и продолжительностью стояния ПД объяснима: во-первых, неоднородностью анализируемых исследований, представленных разными клиниками и хирургами, обладающими собственным опытом; во-вторых, тем, что исследования проводились в разное время почти на протяжении 20 лет и, следовательно, на результаты могли повлиять инновации в области анестезиологии и торакальной хирургии.

Что же касается ДУВ после резекций легких, то применение цифровых СДПП оказало положительное, хотя и статистически недостоверное, влияние на их частоту (OR = 0,76; CI: 0,42–1,39; $p = 0,78$). СДПП с водяным затвором также имеет более низкое отношение шансов OR (OR = 0,95; 95 % CI: 0,56–1,62) в предотвращении ДУВ по сравнению с СДПП с вакуум-аспирацией [27]. Полученные результаты согласуются с рекомендациями по ускоренной реабилитации после операций на легких, опубликованными в 2019 г. [32]. Рутинное применение

вакуум-аспирации для ведения ПД после резекции легкого в послеоперационном периоде больше не рекомендуется.

Таким образом, несмотря на безусловное значение дренирования плевральной полости, ПД вызывает боль, ухудшает функцию легких и мешает больным выполнять физические упражнения независимо от примененных хирургических доступов [33]. Неудобства, создаваемые длительным стоянием ПД, задерживают послеоперационную реабилитацию больных. Следовательно, раннее удаление ПД по сути является конечной целью оптимизации послеоперационного ведения после резекции легкого, позволяя сократить ДПБ и расходы, связанные с лечением [33].

В послеоперационном периоде обычно назначают рентгенографию грудной клетки (РГК), которая несмотря на минимальное побочное действие вызывает дискомфорт у больных, особенно в первые дни после операции [1; 34]. Кроме того, теперь известно, что бессимптомный пневмоторакс безопасен и протоколы ERAS рекомендуют стандартное ведение ПД [12; 35].

Ретроспективный обзор 1.550 рентгенограмм и связанных с ними проспективно собранных клинических данных у 176 больных показал, что результаты РГК не меняют тактику ведения пациентов, у которых не отмечено клинических симптомов, таких как одышка, боль в груди, тахикардия или снижение сатурации кислорода [29]. Подобным образом, в мета-анализе с участием 3.649 пациентов, назначение РГК только по клиническим показаниям уменьшило количество рентгенографий на одного пациента на 3,15 без увеличения летальности, пребывания в отделении интенсивной терапии или ДПБ [36].

РГК подразделяется на плановую или по показаниям. Плановые РГК выполняются в послеоперационном периоде автоматически так сказать без клинических показаний. Напротив РГК по показаниям назначаются только на основании клинической картины. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, подтверждающих наиболее целесообразное использование РГК, ретроспективные данные свидетельствуют о том, что рентгенография по показаниям является более эффективным использованием ресурсов [13]. Плановую РГК целесообразно выполнять в раннем послеоперационном периоде для получения базовой информации, признавая малую вероятность изменения тактики ле-

чения при отсутствии клинических симптомов. Тем не менее, исходные рентгенограммы необходимы для сравнения с результатами РГК, выполненной по показаниям с целью подтверждения клинического диагноза.

Лечение ДУВ

Лечение альвеолярно-плеврального свища направлено на сокращение продолжительности стояния ПД и сроков пребывания в стационаре. В литературе по-прежнему обсуждается консервативный подход с использованием вакуум-аспирации, рассматриваются инвазивные методы, способствующие устранению ДУВ, такие как плевротомия, установка бронхиальных клапанов и повторная операция, и, наконец, возможность выписки с портативными дренажными устройствами при условии ДУВ.

Для полной ясности European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), American Association for Thoracic Surgery (AATS), Society of Thoracic Surgeons (STS) и General Thoracic Surgery Club (GTSC) используют принятую ими стандартную терминологию, согласно которой для ведения ПД возможно: «применяемое внешнее отсасывание», определяемое как создание отрицательного давления в плевральной полости, и «не применяемое внешнее отсасывание» [37]. Такая терминология в лингвистическом контексте эквивалентна русскому определению: с использованием активной вакуум-аспирации или без таковой, т.е. ведению дренажей на водяном затворе.

В обсуждении целесообразности использования активной вакуум-аспирации для устранения ДУВ обычно рассматриваются два физиологических механизма. Первый допускает, что активное отсасывание способствует ускорению воздушного потока через свищ, предотвращая его заживление, и, следовательно, ДУВ прекратится быстрее без применения вакуум-аспирации. Другой механизм предполагает, что отсасывание способствует надлежащей аппозиции висцеральной и париетальной плевры с ликвидацией остаточной плевральной полости, тем самым способствуя герметизации свища.

Подробно рассмотренные выше результаты РКИ включают параметры, важные для протоколов ERAS, такие как: частота ДУВ, продолжительность стояния ПД, ДПБ и наличие остаточного пневмоторакса после удаления дренажей из плевральной полости. Очевидно, нет смысла повторяться, отметив, что два протокола, направленных на стандартизацию ведения больных после резекции легких,

установили режим ведения ПД с подключением их к активной вакуум-аспирации до 1-го дня послеоперационного периода с последующим переходом на водяной затвор при отсутствии противопоказаний [12; 35]. Думается на данный момент тактика ведения ПД, принятая в конкретном центре, вероятно, важнее продолжающихся дебатов о пользе и вреде применения активной вакуум-аспирации.

Несмотря на то, что современная литература в общем сосредоточена на консервативном лечении ДУВ, включая амбулаторное ведение при персистирующем сбросе воздуха и наблюдение пневмоторакса, выявленного при РГК [35], больным, плохо переносящим ДУВ, а также при угрозе развития послеоперационной пневмонии или эмпиемы плевры показаны инвазивные мероприятия для устранения осложнения. Кроме всего прочего, следует продолжать изучение новых и старых методов активного разрешения ДУВ.

Плевродез

Плевродез осуществляется без операции у постели больного с помощью химического вещества или аутологичной крови. Об использовании обоих методов сообщается в небольших когортных и РКИ. Литературные источники свидетельствуют, что плевродез аутологичной кровью (ПАК) представляется многообещающим способом разрешения ДУВ.

Многие препараты, такие как тальк, нитрат серебра, доксициклин, тетрациклин, блеомицин и интерферон, вводятся в плевральную полость с целью вызвать воспаление, приводящее к спаечному процессу. Для образования плевральных сращений химические вещества требуют хорошей аппозиции висцеральной и париетальной плевры. Воспалительная реакция нередко вызывает боль, лихорадку, одышку и даже острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Литература, поддерживающая применение химического плевродеза в послеоперационном периоде ограничена [38]. Однако ретроспективный обзор 41 больного после резекции легкого, получивших химический плевродез с использованием талька, доксициклина и комбинацией данных препаратов, выявил успешное прекращение ДУВ у 40 (97,6 %) пациентов. Средняя продолжительность ДУВ после введения склерозирующего средства составила 2,8 дня. Эмпиема плевры развилась у 1 (2,5 %) больного [39]. Интересное клиническое исследование эффективности трех методов лечения ДУВ после резекции легкого

опубликовано S Jabłonski, в 2018 г. Химический плевродез водным раствором йода у 30 больных и интратравеллярным введением 200 мг доксициклина у 34 пациентов сравнили с контрольной группой из 35 больных, которым вводился только раствор лидокаина. Наименьшее время стояния ПД и ДПБ наблюдалось в группе плевродеза водным раствором йода ($p < 0,001$), который ассоциировался с сильно ощутимой болью в груди ($p < 0,0001$) [39]. Несмотря на, казалось бы, обнадеживающие результаты хирурги неохотно используют химический плевродез после резекции легкого, поскольку тальк, по сути являясь инородным телом, вызывает грубый спаечный процесс, крайне затрудняющий повторное хирургическое вмешательство. Иные способы химического плевродеза с введением других препаратов сопровождаются сильной болью и далеко не всегда эффективны.

Напротив, ПАК как способ плевродеза изучен более тщательно и чаще обсуждается в своевременной литературе. ПАК предложен 35 лет назад для лечения больных спонтанным пневмотораксом. Первое сообщение о применении ПАК у больных с ДУВ после лобэктомии опубликовано 30 лет назад. В нём говорится о 2 пациентах, успешно пролеченных ПАК в качестве «последней меры» консервативной терапии при ДУВ [40]. Несколько теорий пытались объяснить механизм действия; одна предполагает, что кровь инициирует воспалительную реакцию плевры, приводящую к спаечному процессу, в то время как другая гипотеза поддерживает идею о том, что альвеолярно-плевральный свищ непосредственно закупоривается кровью [41].

С тех пор проведено несколько исследований по данному вопросу. Полезность проведения ПАК для лечения ДУВ стала предметом двух систематических обзоров и мета-анализа [42]. Первый обзор, опубликованный K. Manley с коллегами в 2012 г., включил больных с ДУВ, возникшей как в результате спонтанного пневмоторакса, так и после резекции легкого. Второй обзор, посвященный изучению роли ПАК, включил 10 исследований с участием 198 больных, у которых ДУВ развилась после торакальных операций [42].

Обычно для выполнения ПАК из периферической вены больного забирают от 50 до 120 мл крови и вводят по дренажу в плевральную полость. Сроки ПАК в зависимости от дня послеоперационного периода, в который выполнялась процедура, представлены в таблице 2. Количество крови, исполь-

зованной для плевродеза, варьировалось от 45 до 250 мл. В одном исследовании пациенты рандомизированы для ПАК объёмами крови 50 или 100 мл и сделан вывод, что у больных второй группы было значительно более короткое время дренирования плевральной полости [43]. В 9 исследованиях кровь вводилась непосредственно по плевральному дренажу, а в одном исследовании через плевральный дренаж устанавливался дополнительный катетер для обеспечения более целенаправленного введения крови [44]. Больные с подтвержденным по результатам рентгенографии грудной клетки «остаточным пространством» включены в два исследования [45; 46], а в третьем исследовании у большинства пациентов имело место «остаточное пространство» [47]. В 4 исследованиях сообщается, что в некоторых случаях требовалось более одного введения крови [44, 46–48]: так в одном наблюдении сообщалось о четырех введениях у одного пациента таблица 2 [44]. ALK ТКИ в последующих линиях таргетной терапии ранее леченого ALK-позитивного НМРЛ.

В 3 исследованиях ДУВ присутствовала в течение почти двух недель, прежде чем принято решение приступить к ПАК [44; 47]. Кроме того, в ряде исследований до ПАК безуспешно использовались такие мероприятия как плевродез с введением тетрациклина или другие способы химического плевродеза. Следовательно, реально предположить, что ПАК успешно ликвидировал ДУВ у больных с длительным или очень длительным сбросом воздуха.

Что касается обращения с ПД после процедуры ПАК, то чаще описано поднятие дренажной трубки выше уровня больного с прекращением вакуум-аспирации, в одном исследовании сообщалось о продолжении вакуум-аспирации при поднятии дренажа, и ещё в одном – дренаж пережимали на 30

мин, а затем соединяли с водяным затвором. Стоит отметить, что в последнем исследовании у всех пациентов стоял второй ПД, который оставался подключенным к водяному затвору без аспирации. Обычно ПАК проводили без какой-либо дополнительной обработки крови: в одном исследовании кровь смешивали с Пицибанилом [45], а в другом исследовании накладывали пневмоперитонеум за день до ПАК [46].

В 2 исследованиях об осложнениях после ПАК не сообщалось [43; 48], в 2 зарегистрировано по одному случаю эмпиемы [44; 49]. Кроме того, в общей сложности у 17 больных после ПАК отмечалась лихорадка, но лишь у двоих микробиологическое исследование дало положительный результат (табл. 2). Важно соблюдать полную стерильность, поскольку кровь является известной питательной средой для бактерий [42].

В итоге мета-анализ показал, что успешность ПАК для разрешения послеоперационных ДУВ в течение 48 ч составила 83,7 % (95 % CI: 75,7–90,3) для всех включенных пациентов и 85,7 % (95 % CI: 74,4–94,0) у больных, перенесших резекцию легкого. Общая частота эмпиемы после процедуры составила 1,5 %, а частота лихорадки – 8,6 %. Для выявления потенциальной корреляции между количеством крови, используемой для плевродеза и успехом ПАК рассчитан коэффициент Пирсона; никакой корреляции обнаружить не удалось ($r = 0,049$, $p = 0,893$) [42].

Относительно небольшое исследование J. J. Rivas de Andres с соавт. продемонстрировало такой же уровень успеха, как и мета-анализ. Вместе с тем по результатам последнего РКИ из Mayo Clinic показатель разрешения ДУВ после ПАК составил 65 %, что способствовало тенденции к уменьшению длительности стояния ПД с 16 до 11 суток (HR = 1,5–2;

Таблица 2. Клинические исследования плевродеза аутологичной кровью

Автор/ год	Количество больных	Время проведения процедуры	Объём вводимой крови (мл)	Осложнения
Yokomise H. et al. 1998 [45]	10	8,7 ± 4,7	50	Лихорадка 5
Droghetti A. et al. 2006 [47]	21	11 в среднем	50–150	Лихорадка 1
Andreotti C. et al. 2007 [43]	25	6 в среднем	50 или 100	Нет
Oliveira F. H. et al. 2010 [44]	27	10,6 в среднем	90	Эмпиема 1, лихорадка 1
Korasidis S. et al. 2010 [46]	39	Нет данных	100	Лихорадка 6
Dye K. et al. 2020 [49]	19	7 в среднем	45–120	Эмпиема 1
Hasan I. S. et al. 2021 [48]	34	6 день	90	Нет

$p = 0,14$), ДПБ ($p = 0,13$) и существенному снижению количества повторных госпитализаций ($HR = 0,16$; $p = 0,02$), и повторных операций по поводу ДУВ или эмпиемы ($HR = 0,11$; $p = 0,05$) [48].

В целом литература поддерживает мнение о том, что ПАК является эффективным средством устранения ДУВ у больных после резекций легкого. Учитывая имеющиеся доказательства эффективности и низкую частоту осложнений, ПАК следует рассматривать для устранения ДУВ в рамках протоколов ERAS [13]. Кроме того, интересно провести исследования для сравнения ПАК с ведением больных на портативных дренажных устройствах с учетом продолжительности стояния ПД и ДПБ в качестве основных конечных пунктов.

Эндобронхиальные клапаны (ЭК)

ЭК в настоящее время реализуются в виде эндобронхиальных клапанов (Zephyr[®], PulmonX Inc.) и внутриbronхиальных клапанов (IBV/SVS system[®], Spiration Inc.) [50]. Имплантация ЭК подробно описана и проводится в три этапа: 1. идентификация сегментарного или субсегментарного бронха, ведущего к ДУВ посредством последовательных надуваний баллона с наблюдением за прекращением сброса воздуха по дренажу плевральной полости; 2. выбор подходящего размера клапана по калибру, предоставленному производителем; 3. установка клапана [51].

В современной литературе не уделяется особого внимания лечению послеоперационной ДУВ с помощью установки ЭК. Публикации об их использовании для лечения ДУВ ограничены сериями случаев, которые включают послеоперационные ДУВ, наряду с другими причинами, такими как спонтанный, травматический и ятрогенный пневмоторакс [51]. Международное исследование с участием 40 пациентов, которым установлены ЭК для устранения ДУВ, включило 8 больных с послеоперационными ДУВ. После установки ЭК у 19 (47,5 %) из 40 пациентов ДУВ полностью устранена, у 18 (45 %) больных интенсивность сброса воздуха уменьшилась, у 2 (5 %) – не было ответа. Медиана и средняя продолжительность дренирования плевральной полости после процедуры составили 7,5 дней и 21 день, соответственно. Медиана и среднее значение ДПБ после установки клапана составили 19 дней и 11 дней, соответственно [52].

В другой работе с помощью ЭК пытались лечить 9 пациентов со средней продолжительностью ДУВ

более 4 недель. У 7 (77,8 %) больных проведена успешная установка клапана; в среднем использовано 3,5 клапана. Средняя продолжительность ДУВ после установки клапана составила 1 день и четыре пациента выписаны в течение 2–3 дней после установки клапана [53]. Ещё в одном исследовании 21 (10 после резекции легкого) больному с ДУВ проведено 24 процедуры по установке ЭК. Дренирование плевральной полости в среднем продолжалось в течение 15 дней, а средняя ДПБ составила 5 дней после установки клапана [54].

Очевидно, использование ЭК для лечения послеоперационных ДУВ ограничено небольшим количеством случаев. Эндобронхиальные клапаны в основном применялись в качестве последнего средства или у больных с невозможностью употребления других методов лечения. Возможно, их более раннее использование сможет улучшить результаты. Для сравнения ЭК со стандартным лечением ДУВ в настоящее время проводится многоцентровое проспективное РКИ (Valves Against Standard Therapy), которое не ограничивается послеоперационными ДУВ [55]. В дополнение к риску увеличения обострений ХОБЛ, развитию пневмонии и кровохарканья, установка ЭК при послеоперационных ДУВ может сопровождаться развитием ателектазов. Следовательно, до тех пор, пока не будет получено больше данных, ЭК должны оставаться последним средством для устранения послеоперационных ДУВ.

Повторная операция

Нет никаких исследований, сравнивающих повторную операцию с другими методами лечения ДУВ. Описано множество интраоперационных способов предотвращения ДУВ, в том числе: укрепление линий механического шва, использование хирургических герметиков, создание плевральных тентов и наложение пневмоперитонеума [12]. Однако все они не изучены в условиях повторного применения.

Тем не менее, повторное вмешательство требуется редко [56]. Вероятно, операция наиболее показана, когда интенсивный сброс воздуха неожиданно обнаруживается в течение первых 24 часов после резекции легкого. Ранняя повторная операция помогает исключить несостоятельность швов бронхов, выявить и ушить повреждения паренхимы легкого или укрепить линии механического шва и применить, упомянутые выше, способы предотвраще-

ния ДУВ. Протоколы ERAS при резекции легких не предусматривают выполнения повторных операций и в основном сосредоточены на более консервативном лечении ДУВ [14]. Повторная операция, как правило, показана не многим больным и выполняется в раннем послеоперационном периоде при интенсивных ДУВ или в случаях отсроченного возникновения массивного сброса воздуха.

Амбулаторное ведение

ДУВ будет развиваться независимо от передовой практики торакальной хирургии. Пока инвазивные методики лечения ДУВ не будут основательно изучены для получения максимальной отдачи протоколы ERAS предусматривают амбулаторное ведение ДУВ. В протоколах должны быть четко определены три позиции: 1. когда подключать больного пациента к портативному дренажному устройству; 2. как и когда проводить амбулаторное наблюдение; 3. каковы критерии удаления дренажа из плевральной полости.

R. J. Cerfolio с сотр. подключали клапан Геймлиха к ПД у 55 пациентов со сбросом воздуха, из которых у 22 он прекратился в течение суток, но у 33 больных диагностирована ДУВ. В 6 наблюдениях клапан Геймлиха не дал эффекта, потребовав повторного подключения ПД в водяному затвору или к вакуум-аспиратору; у всех пациентов сброс воздуха относился к 4 степени по Robert David Cerfolio Classification System. В конце концов, все 33 пациента выписаны домой с клапаном Геймлиха и лечились амбулаторно. В более масштабном исследовании, включившем 193 пациента с ДУВ, R. J. Cerfolio с сотр. показали, что 190 из них были вылечены без тяжёлых осложнений, а у всех 3 больных с осложнениями был нарушен иммунитет [57].

Ретроспективный обзор перспективно собранных данных 65 пациентов, выписанных с портативными дренажными устройствами, обнаружил снижение ДПБ в среднем на 3,65 дня по сравнению с базой данных STS (Society of Thoracic Surgeons) в качестве контроля [58]. Еще один ретроспективный анализ данных 73 больных, выписанных из клиники в течение 10-летнего периода, вновь показал снижение ДПБ (среднее 3,88 дня) по сравнению с контрольной группой в том же учреждении (среднее 5,68 дня). Увеличения количества осложнений у пациентов, выписанных с портативным дренажным устройством не отмечено и только двум больным потребовались повторные госпитализации [59].

В другом исследовании ПД подключались к клапану Геймлиха на 4 день послеоперационного периода, а пациенты выписывались между 5 и 11 днями послеоперационного периода после обучения, как проверить сброс воздуха, по прекращении которого дренаж удалялся. При ДУВ более 2 недель больные госпитализировались для провокативного пережатия ПД и решения вопроса об их удалении [55]. Позже R. J. Cerfolio с соавт. сообщил о подключении 193 пациентов к портативному дренажному устройству на 3 день после операции с выпиской на 4 день. Все больные выписывались с рекомендацией перорального приема антибиотиков. Дренажи из плевральной полости удалялись в среднем через 16,5 дней после выписки, даже при наличии ДУВ или пневмоторакса по результатам РГК [57]. A. M. Royer с сотр. обследовали пациентов в течение 3 дней после выписки и всем выполнялась РГК. Дренажи из плевральной полости в среднем удалялись через 4,7 дня после выписки [58]. R. K. Schmocker с коллегами обследовали больных через 4–5 дней после выписки с помощью РГК и оценки наличия сброса воздуха. Дренажи удалялись в среднем через 8,3 дня после выписки [59].

Очевидно, что ДУВ негативно влияет на сроки начала адьювантного лечения [60]. Таким образом, имеются ретроспективные данные о том, что пациентов можно безопасно выписать домой с портативными дренажными устройствами. В большинстве исследований больные выписывались на 4 или 5 день после операции с последующим наблюдением в течение 3–5 дней. Дренажи плевральной полости обычно удалялись в течение 4–11 дней после выписки и одно исследование показало, что все ПД могут быть удалены примерно на 17 день после выписки даже при наличии ДУВ или пневмоторакса [59]. В дальнейшем раннее выявление пациентов, у которых возможна выписка с портативными дренажными системами и прогнозирование дня прекращения сброса воздуха, обеспечит своевременную выписку и планирование последующего наблюдения, снизив затраты на медицинское обслуживание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ДУВ после резекции легких, остаётся наиболее распространенным послеоперационным осложнением в торакальной хирургии. Анализ современной литературы свидетельствует о том, что цифровые дренажные системы, предо-

ставляя объективные, документально подтвержденные доказательства прекращения сброса воздуха, принесут пользу для реализации протоколов ERAS, преследующих цель максимально раннего удаления плевральных дренажей. Представлены четкие доказательства того, что использование активной вакуум-аспирации не предотвращает сброс воздуха, а, возможно, усиливает его, поэтому алгоритмы, основанные на опыте конкретного учреждения, обеспечат оптимальное ведение плевральных дренажей, в частности, и при развитии послеоперационных ДУВ. Использование рутинной РГК сводится к минимуму, если нет клинических показаний. Наиболее многообещающим малоинва-

зивным способом устранения ДУВ представляется плевродез аутологичной кровью. Вместе с тем, пока его роль не будет подтверждена масштабным рандомизированным клиническим исследованием, сохранится потребность в консервативном ведении ДУВ с ранней выпиской больных с портативными дренирующими устройствами.

Последние достижения в области технологий и научно обоснованные подходы в торакальной хирургии обеспечивают платформу для устранения противоречий в послеоперационном уходе за больными, перенесшими резекции легкого, создавая прочную основу для разработки алгоритмов борьбы с ДУВ.

Список источников

1. Gilbert S, McGuire AL, Maghera S, Sundaresan SR, Seely AJ, Maziak DE, et al. Randomized trial of digital versus analog pleural drainage in patients with or without a pulmonary air leak after lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Nov;150(5):1243–1249. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.051>
2. Petrella F, Spaggiari L. Prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *J Thorac Dis.* 2019 Sep;11(Suppl 15):S1976–S1978. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.49>
3. Kozower BD, LoCicero J, Feins RH, Colson YL, Gaetano R. Shields' general thoracic surgery. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019, 573–585 p.
4. Attaar A, Winger DG, Luketich JD, Schuchert MJ, Sarkaria IS, Christie NA, et al. A clinical prediction model for prolonged air leak after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Mar;153(3):690–699.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.10.003>
5. Gómez-Caro A, Roca MJ, Torres J, Cascales P, Terol E, Castañer J, et al. Successful use of a single chest drain postlobectomy instead of two classical drains: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Apr;29(4):562–566. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.01.019>
6. Pawelczyk K, Marciniak M, Kacprzak G, Kolodziej J. One or two drains after lobectomy? A comparison of both methods in the immediate postoperative period. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Aug;55(5):313–316. <https://doi.org/10.1055/s-2007-964930>
7. Okur E, Baysungur V, Tezel C, Sevilgen G, Ergene G, Gokce M, et al. Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jan;35(1):32–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.09.009>
8. Tanaka M, Sagawa M, Usuda K, Machida Y, Ueno M, Motono N, et al. Postoperative drainage with one chest tube is appropriate for pulmonary lobectomy: a randomized trial. *Tohoku J Exp Med.* 2014 Jan;232(1):55–61. <https://doi.org/10.1620/tjem.232.55>
9. Alex J, Ansari J, Bahalkar P, Agarwala S, Rehman MU, Saleh A, et al. Comparison of the immediate postoperative outcome of using the conventional two drains versus a single drain after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2003 Oct;76(4):1046–1049. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00884-1](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00884-1)
10. Zhou D, Deng XF, Liu QX, Chen Q, Min JX, Dai JG. Single chest tube drainage is superior to double chest tube drainage after lobectomy: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2016 May 27;11(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0484-1>
11. Zhang X, Lv D, Li M, Sun G, Liu C. The single chest tube versus double chest tube application after pulmonary lobectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2016 Dec;12(Supplement):C309–C316. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.200743>
12. French DG, Plourde M, Henteloff H, Mujoomdar A, Bethune D. Optimal management of postoperative parenchymal air leaks. *J Thorac Dis.* 2018 Nov;10(Suppl 32):S3789–S3798. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.05>
13. Cerfolio RJ. Advances in thoracostomy tube management. *Surg Clin North Am.* 2002 Aug;82(4):833–848. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(02\)00026-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(02)00026-9)
14. Gonfiotti A, Viggiano D, Voltolini L, Bertani A, Bertolaccini L, Crisci R, et al. Enhanced recovery after surgery and video-assisted thoracic surgery lobectomy: the Italian VATS Group surgical protocol. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(Suppl 4):S564–S570. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.157>

15. Varela G, Jiménez MF, Novoa NM, Aranda JL. Postoperative chest tube management: measuring air leak using an electronic device decreases variability in the clinical practice. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jan;35(1):28–31.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.09.005>
16. Cerfolio RJ, Bryant AS. The benefits of continuous and digital air leak assessment after elective pulmonary resection: a prospective study. *Ann Thorac Surg.* 2008 Aug;86(2):396–401. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.04.016>
17. Brunelli A, Salati M, Refai M, Di Nunzio L, Xiumé F, Sabbatini A. Evaluation of a new chest tube removal protocol using digital air leak monitoring after lobectomy: a prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Jan;37(1):56–60.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.006>
18. Filosso PL, Ruffini E, Solidoro P, Molinatti M, Bruna MC, Oliaro A. Digital air leak monitoring after lobectomy for primary lung cancer in patients with moderate COPD: can a fast-tracking algorithm reduce postoperative costs and complications? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2010 Jun;51(3):429–433.
19. Pompili C, Detterbeck F, Papagiannopoulos K, Sihoe A, Vachlas K, Maxfield MW, et al. Multicenter international randomized comparison of objective and subjective outcomes between electronic and traditional chest drainage systems. *Ann Thorac Surg.* 2014 Aug;98(2):490–496. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.03.043>
20. Bertolaccini L, Rizzardi G, Filice MJ, Terzi A. "Six sigma approach" - an objective strategy in digital assessment of postoperative air leaks: a prospective randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 May;39(5):e128–132.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.12.027>
21. Cho HM, Hong YJ, Byun CS, Hwang JJ. The usefulness of Wi-Fi based digital chest drainage system in the post-operative care of pneumothorax. *J Thorac Dis.* 2016 Mar;8(3):396–402. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.54>
22. Lijkendijk M, Licht PB, Neckelmann K. Electronic versus traditional chest tube drainage following lobectomy: a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Dec;48(6):893–898. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu535>
23. Plourde M, Jad A, Dorn P, Harris K, Mujoondar A, Henteleff H, et al. Digital Air Leak Monitoring for Lung Resection Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Thorac Surg.* 2018 Dec;106(6):1628–1632. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.080>
24. Chiappetta M, Lococo F, Nachira D, Ciavarella LP, Congedo MT, Porziella V, et al. Digital Devices Improve Chest Tube Management: Results from a Prospective Randomized Trial. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Oct;66(7):595–602.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1607443>
25. Coughlin SM, Emmerton-Coughlin HMA, Malthaner R. Management of chest tubes after pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2012 Aug;55(4):264–270. <https://doi.org/10.1503/cjs.001411>
26. Zhou J, Chen N, Hai Y, Lyu M, Wang Z, Gao Y, et al. External suction versus simple water-seal on chest drainage following pulmonary surgery: an updated meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Jan 1;28(1):29–36.
<https://doi.org/10.1093/icvts/ivy216>
27. Chang PC, Chen KH, Jhou HJ, Lee CH, Chou SH, Chen PH, et al. Promising Effects of Digital Chest Tube Drainage System for Pulmonary Resection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2022 Mar 22;12(4):512.
<https://doi.org/10.3390/jpm12040512>
28. Brunelli A, Salati M, Pompili C, Refai M, Sabbatini A. Regulated tailored suction vs regulated seal: a prospective randomized trial on air leak duration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 May;43(5):899–904. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs518>
29. Marjański T, Sternau A, Rzyman W. THORACIC SURGERY
The implementation of a digital chest drainage system significantly reduces complication rates after lobectomy – a randomized clinical trial. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013;10(2):133–138. <https://doi.org/10.5114/kitp.2013.36133>
30. Gocyk W, Kuźdzał J, Włodarczyk J, Grochowski Z, Gil T, Warmus J, et al. Comparison of Suction Versus Nonsuction Drainage After Lung Resections: A Prospective Randomized Trial. *Ann Thorac Surg.* 2016 Oct;102(4):1119–1124.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.066>
31. Leo F, Duranti L, Girelli L, Furia S, Billè A, Garofalo G, et al. Does external pleural suction reduce prolonged air leak after lung resection? Results from the AirINTrial after 500 randomized cases. *Ann Thorac Surg.* 2013 Oct;96(4):1234–1239.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.079>
32. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Jan 1;55(1):91–115. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy301>
33. Toth JW, Reed MF, Ventola LK. Chest Tube Drainage Devices. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Jun;40(3):386–393.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1694769>

34. French DG, Dilella M, LaPlante S, Shamji F, Sundaresan S, Villeneuve J, et al. Optimizing postoperative care protocols in thoracic surgery: best evidence and new technology. *J Thorac Dis.* 2016 Feb;8(Suppl 1):S3–S11. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.67>
35. Drahush N, Miller AD, Smith JS, Royer AM, Spiva M, Headrick JR. Standardized Approach to Prolonged Air Leak Reduction After Pulmonary Resection. *Ann Thorac Surg.* 2016 Jun;101(6):2097–2101. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.049>
36. Reeb J, Falcoz PE, Olland A, Massard G. Are daily routine chest radiographs necessary after pulmonary surgery in adult patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Dec;17(6):995–998. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt352>
37. Brunelli A, Beretta E, Cassivi SD, Cerfolio RJ, Detterbeck F, Kiefer T, et al. Consensus definitions to promote an evidence-based approach to management of the pleural space. A collaborative proposal by ESTS, AATS, STS, and GTSC. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Aug;40(2):291–297. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.05.020>
38. Liberman M, Muzikansky A, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Allan JS, et al. Incidence and risk factors of persistent air leak after major pulmonary resection and use of chemical pleurodesis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Mar;89(3):891–897. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.12.012>
39. Jabłonski S, Kordiak J, Wcisło S, Terlecki A, Misiak P, Santorek-Strumiłło E, et al. Outcome of pleurodesis using different agents in management prolonged air leakage following lung resection. *Clin Respir J.* 2018 Jan;12(1):183–192. <https://doi.org/10.1111/crj.12509>
40. Rinaldi S, Felton T, Bentley A. Blood pleurodesis for the medical management of pneumothorax. *Thorax.* 2009 Mar;64(3):258–260. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.089664>
41. Dumire R, Crabbe MM, Mappin FG, Fontenelle LJ. Autologous “blood patch” pleurodesis for persistent pulmonary air leak. *Chest.* 1992 Jan;101(1):64–66. <https://doi.org/10.1378/chest.101.1.64>
42. Karampinis I, Galata C, Arani A, Grilli M, Hetjens S, Shackcloth M, et al. Autologous blood pleurodesis for the treatment of postoperative air leaks. A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2021 Oct;12(20):2648–2654. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14138>
43. Andreotti C, Venuta F, Anile M, De Giacomo T, Diso D, Di Stasio M, et al. Pleurodesis with an autologous blood patch to prevent persistent air leaks after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Mar;133(3):759–762. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.10.042>
44. Oliveira FHS, Cataneo DC, Ruiz RL, Cataneo AJM. Persistent pleuropulmonary air leak treated with autologous blood: results from a university hospital and review of literature. *Respiration.* 2010;79(4):302–306. <https://doi.org/10.1159/000226277>
45. Yokomise H, Satoh K, Ohno N, Tamura K. Autoblood plus OK432 pleurodesis with open drainage for persistent air leak after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 1998 Feb;65(2):563–565. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)01309-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)01309-x)
46. Korasidis S, Andreotti C, D’Andrilli A, Ibrahim M, Ciccone A, Poggi C, et al. Management of residual pleural space and air leaks after major pulmonary resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jun;10(6):923–925. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.231241>
47. Droghetti A, Schiavini A, Muriana P, Comel A, De Donno G, Beccaria M, et al. Autologous blood patch in persistent air leaks after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Sep;132(3):556–559. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.033>
48. Hasan IS, Allen MS, Cassivi SD, Harmsen WS, Mahajan N, Nichols FC, et al. Autologous blood patch pleurodesis for prolonged postoperative air leaks. *J Thorac Dis.* 2021 Jun;13(6):3347–3358. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1761>
49. Dye K, Jacob S, Ali M, Orlando D, Thomas M. Autologous Blood Patching to Mitigate Persistent Air Leaks Following Pulmonary Resection: A Novel Approach. *Cureus.* 2020 Apr 20;12(4):e7742. <https://doi.org/10.7759/cureus.7742>
50. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. *Chest.* 2017 Aug;152(2):417–423. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.020>
51. Mahajan AK, Doeing DC, Hogarth DK. Isolation of persistent air leaks and placement of intrabronchial valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Mar;145(3):626–630. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.003>
52. Travaline JM, McKenna RJ, De Giacomo T, Venuta F, Hazelrigg SR, Boomer M, et al. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest.* 2009 Aug;136(2):355–360. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2389>
53. Gillespie CT, Sterman DH, Cerfolio RJ, Nader D, Mulligan MS, Mularski RA, et al. Endobronchial valve treatment for prolonged air leaks of the lung: a case series. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jan;91(1):270–273. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.07.093>
54. Reed MF, Gilbert CR, Taylor MD, Toth JW. Endobronchial Valves for Challenging Air Leaks. *Ann Thorac Surg.* 2015 Oct;100(4):1181–1186. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.04.104>
55. Mahajan AK, Khandhar SJ. Bronchoscopic valves for prolonged air leak: current status and technique. *J Thorac Dis.* 2017 Mar;9(Suppl 2):S110–S115. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.12.63>

56. Burt BM, Shrager JB. Prevention and management of postoperative air leaks. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014 Mar;3(2):216–218. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.03.03>
57. Cerfolio RJ, Minnich DJ, Bryant AS. The removal of chest tubes despite an air leak or a pneumothorax. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jun;87(6):1690–1694. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.01.077>
58. Royer AM, Smith JS, Miller A, Spiva M, Holcombe JM, Headrick JR. Safety of Outpatient Chest Tube Management of Air Leaks After Pulmonary Resection. *Am Surg*. 2015 Aug;81(8):760–763.
59. Schmocker RK, Vanness DJ, Macke RA, Akhter SA, Maloney JD, Blasberg JD. Outpatient air leak management after lobectomy: a CMS cost analysis. *J Surg Res*. 2016 Jun 15;203(2):390–397. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.03.043>
60. Кит О. И., Водолажский Д. И., Максимов А. Ю., Лазутин Ю. Н., Пыльцин С. П., Лейман И. А. и др. Молекулярно-генетические и фенотипические особенности больных аденокарциномой легкого жителей юга России. *Молекулярная медицина*, 2016;14(6):35–40. EDN: UYXTTA

Информация об авторах:

Иозефи Кристиан Дмитриевич – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., хирург отделения торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Витковская Виктория Николаевна – онколог клинико-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9603-1607>

Гаппоева Мадина Асланбековна – онколог клинико-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0783-8626>

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Хомидов Мехруллоходжа Абдусудурович – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearcherID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Димитриади Сергей Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>, SPIN: 8337-8141, AuthorID: 692389, ResearcherID: P-9273-2017

Вклад авторов:

Иозефи К. Д. – сбор, анализ данных, написание текста;

Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н. – научное редактирование, обработка материала;

Статешный О. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Айрапетова Т. Г., Витковская В. Н., Гаппоева М. А., Мирзоян Э. А., Хомидов М. А., Шевченко А. Н., Димитриади С. Н. – техническое редактирование, оформление библиографии.

КИТ О. И., ШАПОШНИКОВ А. В. ОБЩИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ. ЭКЗОГЕННЫЕ ТУМОРОГЕННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ. РОСТОВ-НА-ДОНУ: ООО «ДОНСКОЙ ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ»; 2022, 128 С.

Абросимов А. Ю.

д.м.н., профессор, научный руководитель отдела фундаментальной патоморфологии,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России г. Москва, Россия



Вышла в свет вторая часть трехкомпонентной работы, посвященной общему канцерогенезу. В первой части (2021) изложены современные теории – модели общего канцерогенеза: мутационная теория, модели геномной нестабильности, дарвиновская и негенотоксическая модель, а также описана роль воспаления, иммунологических девиаций и опухолевого микроокружения в опухолевом канцерогенезе.

Особое внимание было уделено биологическим характеристикам опухолевых клеток, генетическим характеристикам и метаболическим сдвигам, инициирующим и промотирующим опухолевый рост.

Сформулирована общая концепция канцерогенеза, сводящаяся к наличию сфер-«колец»: опухолевая окружающая среда → организм в целом и его подсистемы → орган-мишень → протекторно-опухолевое тканевое микроокружение → клетка-мишень → генетические альтерации, приводящие в финале к возникновению злокачественного роста.

Вторая часть пособия (2022) посвящена механизмам канцерогенеза. В этой монографии главное внимание уделено «внешнему кольцу онкогенеза» – опухолевой окружающей среде, включающей широкий спектр различных негативных факторов: от космических и террагенных до пищевых, медикаментозных и ятрогенных.

Приводятся современные факты о распространенности тех или иных агентов, степени их влияния

на организм и создание онкогенного фона на органоклеточном и генно-молекулярном уровнях. Акцентируется внимание на зависимости канцер-эффектов экзогенных влияний от их интенсивности, продолжительности, органотропности и генотоксичности. В заключении дается общая оценка этих воздействий как индукторов злокачественного роста.

В пособии содержатся 20 таблиц, отражающих все ключевые позиции фактического материала. Монография иллюстрирована 29 цветными рисунками, блестяще выполненными авторами. Полиграфические позиции вызывают восхищение.

Каждая глава сопровождается указателем литературы, преимущественно за период последних 5–7 лет.

Особый интерес, на наш взгляд, представляет глава 3.7. Медицинские воздействия как индукторы канцерогенеза.

Выделено 3 группы онкогенных медицинских воздействий: А – вызывающие возникновение первичных, ранее не существовавших злокачественных новообразований (ЗНО) на профилактическом, диагностическом, лечебном и реабилитационном этапах среди пациентов с неонкологической патологией; Б – индуцирующие рост и метастатическое распространение уже имеющих ЗНО; В – способствующие возникновению новых опухолевых процессов другой локализации у больных ЗНО. Медикаментозный канцерогенез развивается по нескольким направлениям.

В последние годы подход к оценкам ключевых характеристик канцерогенов человека приобрел иную направленность. Оказалось, что большинство из них (85 %) являются генотоксичными, 47 % изменяют пролиферацию клеток, 40 % вызывают оксидантный стресс. Сохраняют свою негативную роль и другие механизмы онкогенеза.

Монография может быть использована в курсе лекций и практических занятий по онкологии для студентов, аспирантов и ординаторов, слушателей факультета повышения врачей. Она представляет значительный интерес для специалистов-онкологов всех направлений.



Федеральное государственное бюджетное учреждение
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
South Russian Journal of Cancer

www.cancersp.com

