



ФГБУ "НМИЦ онкологии"
МИНЗДРАВА РОССИИ

ISSN 2686-9039 (Online)

Южно-Российский онкологический журнал

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

South Russian Journal of Cancer

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

ТОМ
vol. 5 № 1/2024

www.cancersp.com

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» – ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал. Профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты актуальных исследований по тематике публикаций: диагностика и лечение онкологических заболеваний, вопросы канцерогенеза и молекулярной онкологии, новые лекарственные средства и технологии. Основан в 2019 г.

Цель журнала:

- Способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.
- Качественный опубликованный контент, включающий последние и заслуживающие доверия научные труды, исследования или работы по проблемам онкологии.

Задачи журнала:

- Популяризация современных достижений онкологической службы на Юге России;
- Содействие обмену опытом и передаче передовых знаний между специалистами;

- Информирование читателей о результатах крупных медицинских форумов;
- Предоставление ученым возможности опубликовать результаты своих исследований;
- Достижение международного уровня в научных публикациях;
- Продвижение журнала на международном и российском рынках;
- Привлечение внимания к актуальным, перспективным и интересным направлениям научных исследований, связанных с тематикой журнала;
- Привлечение авторитетных национальных и международных авторов высокого уровня;
- Расширение состава редакционной коллегии и рецензентов путем привлечения известных экспертов из России и других стран;
- Обеспечение полнотекстового доступа к научным статьям и повышение доступности и открытости журнала в России и за рубежом;
- Повышение импакт-фактора журнала.

Журнал принимает к публикации: результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание клинических случаев.

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., проф., ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

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 номера в год.

Опубликовано 18.03.2024

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

Енгбарян 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. Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

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

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.

The "South Russian Journal of Cancer" is a quarterly scientific and practical peer-reviewed journal. A professional medical publication that reflects the results of current research on the subject of publications: diagnosis and treatment of oncological diseases, issues of carcinogenesis and molecular oncology, new medicines and technologies. It was founded in 2019.

The purpose of the journal:

- To promote the development of oncological medicine in the South of Russia and the implementation of its achievements in practice.
- High-quality published content that includes the latest and trustworthy scientific papers, research or work on oncology issues.

Tasks of the journal:

- Popularization of modern achievements of the oncological service in the South of Russia;
- Facilitating the exchange of experience and transfer of advanced knowledge between specialists;
- Informing readers about the results of major medical forums;
- Giving scientists the opportunity to publish the results of their research;

- Achieving an international level in scientific publications;
- Promotion of the magazine on the international and Russian markets;
- Drawing attention to relevant, promising and interesting areas of scientific research related to the journal's subject matter;
- Involvement of reputable national and international high-level authors;
- Expansion of the editorial board and reviewers by attracting well-known experts from Russia and other countries;
- Providing full-text access to scientific articles and increasing the accessibility and openness of the journal in Russia and abroad;
- Increasing the impact factor of the journal.

The journal accepts for publication:

the results of original research, literature reviews, and descriptions of clinical cases.

The journal "South Russian Journal of Cancer" is part of the core of the RSCI in the Russian Science Citation Index on the Web of Science platform and is presented in the following scientometric databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Scientific Electronic Library E-library, CyberLeninka, DOAJ, Scilit, Mendeley, Research4life, Google Scholar, Wikidata, Internet Archive.

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. Dzhenkova,

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

PROOFREADER

Dina P. Bogdanova

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

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

Published 18.03.2024

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

An open access journal, all content is freely available for free to the user or institution. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

- Клинико-патогенетическое обоснование к применению
в комплексе предоперационной подготовки больных
немелкоклеточным раком легкого, осложненным
воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена
*Н. Д. Ушакова, Д. А. Розенко, С. Н. Тихонова,
Д. А. Харагезов, Н. Н. Попова* 6
- Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-30, микроРНК-48,
микроРНК-8, микроРНК-94 и микроРНК-605 в ткани опухоли
ободочной кишки
*Д. И. Азовский, С. Г. Афанасьев, А. В. Августинович, Л. В. Спирина,
И. В. Ковалева, А. Б. Зиннунова, В. А. Белова* 17
- Сравнительная характеристика ортотопической
и гетеротопической моделей *in vivo* рака молочной
железы человека
*И. С. Ляшенко, М. В. Романова, А. С. Гончарова, Д. В. Ходакова, А. В. Галина,
С. В. Гурова, С. Ю. Филиппова, Ю. С. Шатова* 25

КЛИНИЧЕСКИЕ
НАБЛЮДЕНИЯ

- Метастатическое поражение матки, маточных труб и яичников
при недифференцированной плеоморфной саркоме левой
большеберцовой кости (клинический случай)
*О. И. Кит, Е. В. Вереникина, А. П. Меньшенина, Л. Ю. Владимирова,
Е. А. Калабанова, Т. О. Лаптева, А. А. Барашев, К. С. Еремин, А. Ю. Арджа* 34
- Особенности анестезиологической и хирургической тактики
лечения больного с гигантским объемным образованием
щитовидной железы в условиях онкологического центра
(клинический случай)
*Д. А. Розенко, М. А. Енгибарян, Д. А. Харагезов, М. В. Женило,
Н. Н. Попова, М. В. Баужадзе, Е. А. Марыков* 42

ОБЗОРЫ

- Иммунологические аспекты прогрессирования
колоректального рака
*А. В. Тишина, Л. Ю. Владимирова, А. Б. Сагакянц, Е. А. Дженкова,
И. А. Новикова, Е. Ю. Златник* 52
- Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина 60

ORIGINAL ARTICLES

- Clinical and pathogenetic justification for the use of therapeutic plasma exchange in the complex of preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer complicated by the inflammatory process
N. D. Ushakova, D. A. Rozenko, S. N. Tikhonova, D. A. Kharagezov, N. N. Popova 6
- MicroRNA-34, microRNA-30, microRNA-48, microRNA-8, microRNA-94 and microRNA-605 expression in colon cancer tissue
D. I. Azovsky, S. G. Afanasyev, A. V. Avgustinovich, L. V. Spirina, I. V. Kovaleva, A. B. Zinnurova, V. A. Belova 17
- Evaluation of engraftment and growth dynamics of orthotopic and heterotopic in vivo models of human breast cancer
I. S. Lyashenko, M. V. Romanova, A. S. Goncharova, D. V. Khodakova, A. V. Galina, S. V. Gurova, S. Yu. Filippova, Yu. S. Shatova 25

CLINICAL CASE
REPORTS

- Metastatic lesions of the uterus, fallopian tubes and ovaries in undifferentiated pleomorphic sarcoma of the left tibia (clinical case)
O. I. Kit, E. V. Verenikina, A. P. Menshenina, L. Yu. Vladimirova, E. A. Kalabanova, T. O. Lapteva, A. A. Barashev, K. S. Eremin, A. Yu. Ardzha 34
- Characteristics of anesthetic and surgical tactics in treatment of a patient with a giant thyroid mass in a cancer center (clinical case)
D. A. Rozenko, M. A. Engibaryan, D. A. Kharagezov, M. V. Zhenilo, N. N. Popova, M. V. Bauzhadze, E. A. Marykov 42

REVIEWS

- Immunologic aspects of colorectal cancer progression
A. V. Tishina, L. Yu. Vladimirova, A. B. Sagakyants, E. A. Dzhenkova, I. A. Novikova, E. Yu. Zlatnik 52
- Mitochondrial transplantation: new challenges for cancer
O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina 60

Клинико-патогенетическое обоснование к применению в комплексе предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена

Н. Д. Ушакова^{1,2}, Д. А. Розенко¹, С. Н. Тихонова¹, Д. А. Харагезов¹, Н. Н. Попова^{1,2✉}

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить патогенетическую обоснованность и критерии показаний к включению в комплекс предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), осложненным воспалительным процессом, методов экстракорпоральной детоксикации.

Пациенты и методы. В исследование включены данные историй болезни 222 больных первично выявленным НМРЛ I–IV стадий, поступивших на плановое хирургическое лечение в отделение торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период 2017–2019 гг. Всем больным проводили оценку показателей эндогенной интоксикации – лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса резистентности организма (ИРО), реактивного ответа нейтрофилов (РОН), нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС). Также изучали показатели воспалительного ответа – интерлейкин-6 и прокальцитонин.

Результаты. Выявлено, что развитие воспалительных осложнений у больных НМРЛ наблюдается в 36,5 % случаев. Более чем у 70 % больных впервые диагностированным НМРЛ течение онкологического заболевания сопровождается выраженными клинико-лабораторными признаками эндогенной интоксикации с угнетением защитных систем гомеостаза. Наличие исходного эндотоксикоза в суб- или декомпенсированной форме на фоне снижения общей реактивности организма представляет высокий риск развития генерализованного воспалительного ответа на проведение противоопухолевого хирургического лечения. Это актуализирует включение в комплекс предоперационной подготовки данной категории больных экстракорпоральной детоксикации в качестве активной предоперационной терапии.

Заключение. Одновременное повышение показателей ЛИИ, РОН и НЛС, характеризующих наличие эндотоксикоза в условиях суб- и декомпенсации эндогенной интоксикации собственными физиологическими системами детоксикации, определяют необходимость проведения активной предоперационной подготовки с включением компонента экстракорпоральной детоксикации.

Ключевые слова: рак легкого, воспалительные осложнения, эндогенная интоксикация, реактивность организма, экстракорпоральная детоксикация, терапевтический плазмообмен

Для цитирования: Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Тихонова С. Н., Харагезов Д. А., Попова Н. Н. Клинико-патогенетическое обоснование к применению в комплексе предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 6-16. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>, <https://elibrary.ru/gwafxm>

Для корреспонденции: Попова Наталья Николаевна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895
Scopus Author ID: 57215858399

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 19 от 22.11.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

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

Статья поступила в редакцию 02.06.2023; одобрена после рецензирования 01.12.2023; принята к публикации 27.02.2024

© Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Тихонова С. Н., Харагезов Д. А., Попова Н. Н., 2024

Clinical and pathogenetic justification for the use of therapeutic plasma exchange in the complex of preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer complicated by the inflammatory process

N. D. Ushakova^{1,2}, D. A. Rozenko¹, S. N. Tikhonova¹, D. A. Kharagezov¹, N. N. Popova^{1,2}✉

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Determination of pathogenetic substantiation and indication criteria for the inclusion of extracorporeal detoxification methods in preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated by inflammation.

Patients and methods. This study included the data on 222 patients with newly diagnosed stage I–IV NSCLC referred for elective surgical treatment to the Department of Thoracic Oncology, National Medical Centre for Oncology, in 2017–2019. Endogenous intoxication was evaluated in all patients depending on the leukogram results: leukocytic intoxication index (LII), body resistance index (BRI), reactive neutrophil response (RNR), and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR). Indicators of the inflammatory response, i.e. interleukin 6 and procalcitonin, were also studied.

Results. 36.5 % of NSCLC patients developed inflammation. That over 70 % of the NSCLC patients showed pronounced clinical and laboratory signs of endogenous intoxication and inhibited protective systems of homeostasis. Initial sub- or decompensated endotoxemia together with reduced overall reactivity of the body poses a high risk of systemic inflammatory response to antitumor surgical treatment. This justifies the inclusion of extracorporeal detoxification into preoperative preparation of this category of patients as an active preoperative therapy.

Conclusions. Simultaneous elevation of LII, RNR and NLR characterizing the presence of endotoxemia in sub- and decompensation of endogenous intoxication by own physiological detoxification systems requires an active preoperative preparation with extracorporeal detoxification.

Keywords: lung cancer, inflammatory complications, endogenous intoxication, body reactivity, extracorporeal detoxification, therapeutic plasma exchange

For citation: Ushakova N. D., Rozenko D. A., Tikhonova S. N., Kharagezov D. A., Popova N. N. Clinical and pathogenetic justification for the use of therapeutic plasma exchange in the complex of preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer complicated by the inflammatory process. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 6-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>, <https://elibrary.ru/gwafxm>

For correspondence: Natalia N. Popova – Cand. Sci. (Med.), MD, anesthesiologist and resuscitator of the Anesthesiology and Resuscitation Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; Assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895
Scopus Author ID: 57215858399

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. The study was approved by the ethics committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 19 dated 22/11/2021). Informed consent was received from all participants of the study

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology

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

The article was submitted 02.06.2023; approved after reviewing 01.12.2023; accepted for publication 27.02.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день лидирующую позицию среди всех злокачественных новообразований занимает рак легкого (РЛ), представляя собой значимую социально-экономическую проблему в России и мире. В Российской Федерации рост показателей заболеваемости и смертности от РЛ особенно заметен среди мужского населения в возрастной категории старше 60 лет, при этом 85 % выявляемых случаев представлены немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1]. К сожалению, более чем у 70 % больных злокачественное новообразование легкого диагностируется на стадии местно-распространенного процесса, либо имеется метастатическое поражение, в том числе плевры, противоположного легкого и грудной стенки [2].

Согласно современным данным, хирургический метод в комбинации с противоопухолевой терапией существенно влияет на прогноз заболевания, улучшая выживаемость больных НМРЛ фактически на всех стадиях по сравнению с поддерживающей терапией [3]. При этом характер течения заболевания зависит не только от эффективности применяемого метода, но и от возникновения тяжелых осложнений, которые могут послужить причиной отказа от специализированной помощи или ограничения проведения полноценного противоопухолевого лечения.

Справедливо отметить, что все онкологические больные подвержены различным инфекционным осложнениям в 4–8 раз чаще, чем в общей популяции. Это связано с дефектом иммунной системы, спровоцированной как развитием опухоли и усилением катаболических процессов на фоне нарушения процессов физиологической детоксикации и экскреции, так и вторичными изменениями в органах и тканях вследствие проведения противоопухолевой терапии [4]. В прогнозировании осложнений, в том числе септического характера, следует учитывать не только первичное инфицирование опухоли, но и агрессивную тактику расширенных операций, включающих тотальное удаление пораженного опухолью органа и предполагаемых метастатических очагов [5]. Встречаемость легочных осложнений воспалительного характера у больных прогрессирующим НМРЛ по некоторым данным составляет от 12 до 40 %, а летальность достигает 26,5–33 % [6]. Данные показатели обусловлены рядом причин. Так, эндобронхиальный рост опухоли

приводит к формированию вторичного воспалительного очага в легочной ткани и у большинства пациентов РЛ дебютирует как пневмонит, плеврит, эмпиема плевры или абсцесс легкого с пневмонией [7]. Помимо этого, поздние стадии РЛ характеризуются распадом опухоли с формированием некроза и воспалительной зоны в ткани пораженного легкого. Некротический очаг становится источником интоксикации, которая обусловлена длительным поступлением продуктов клеточного распада в кровь [8].

К факторам, предопределяющим прогноз функционального состояния больных РЛ после радикального хирургического лечения, которое предусматривает тотальное удаление органа или расширенную резекцию легкого с регионарной лимфаденэктомией, также следует отнести особенности обеспечения газообмена во время проведения операции. Прекращение циркуляции воздуха в легком во время операции провоцирует массивный выброс в кровоток медиаторов воспалительного каскада, а неадекватный газообмен с уменьшением парциального давления кислорода и снижением сердечного выброса обуславливают развитие гиперкапнии и тканевой гипоксемии [9]. Кроме того, ротационные хирургические манипуляции на «выключенном» из газообмена легком способствуют усугублению ситуации, обусловленную мощным выбросом в общий кровоток продуктов распада опухолевых клеток, инициируя запуск системной воспалительной реакции, развитие острого повреждения легких в раннем послеоперационном периоде [7].

В условиях исходно имеющегося воспалительного процесса хирургический стресс, сопровождающийся функциональными нарушениями со стороны симпатической нервной системы, парадоксальными эндокринными ответами, а также иммунологическими и гематологическими изменениями, способствует активации лейкоцитов, фибробластов, клеток эндотелия и тромбоцитов с последующим массивным высвобождением биологически активных веществ. Каскад патологических изменений и нарушение нормального функционирования микроциркуляторного русла у больных РЛ приводит к развитию и стремительному прогрессированию острого повреждения легких, в результате которого погибает каждый третий больной [10].

Вышеизложенное определяет актуальность разработки концепции коррекции эндотоксикоза

и предупреждения острого респираторного дистресс-синдрома у больных НМРЛ, осложненного воспалительным процессом уже в предоперационном периоде. При этом включение в комплекс предоперационной подготовки экстракорпоральной детоксикации, обеспечивающей удаление избыточных концентраций патогномоничных эндогенных токсических субстанций, вероятно, может способствовать улучшению результатов госпитального периода лечения данной категории больных.

Цель исследования: определить патогенетическую обоснованность и критерии показаний к включению в комплекс предоперационной подготовки больных НМРЛ, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмаобмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные историй болезни 222 больных первично выявленным НМРЛ I-IV стадий, поступивших на плановое хирургическое лечение в отделение торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» в период 2017–2019 гг.

Возрастная медиана в исследуемой группе составила 61 год, средний возраст $63,9 \pm 1,7$ лет, диапазон 37–78 лет, при этом 77 % составили мужчины и 23 % женщины. Возрастные категории по критериям Всемирной организации здравоохранения были представлены людьми: до 45 лет – 2,3 % ($n = 5$), 45–59 лет – 30,6 % ($n = 68$), 60–74 лет – 61,7 % ($n = 137$), старше 75 лет – 5,4 % ($n = 12$). По предварительным данным клинического обследования и гистологического анализа операционного материала было проведено стадирование опухолевого процесса (TNM-классификация 8-редакция, 2017) [11]: $T_1N_0M_0$ у 6,3 % ($n = 14$), $T_{2a}N_0M_0$ у 26,6 % ($n = 59$), $T_{2b}N_0M_0$ у 8,1 % ($n = 18$), $T_3N_1M_0$ у 14,9 % ($n = 33$), $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ у 36,5 % ($n = 81$), $T_{3-4}N_3M_0$ у 6,7 % ($n = 15$), $T_{3-4}N_{2-3}M_1$ у 0,9 % ($n = 2$) больных. Морфологические параметры опухоли: наибольшее число составил плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки, который выявили у 80,1 % больных. По клинико-анатомической классификации РЛ был представлен: центральный рак – 27,45 % ($n = 61$), периферический – в 64,9 % ($n = 144$), периферический рак с централизацией – в 7,65 % случаев ($n = 17$). Хирургическое лечение включало: лоб- и билобэктомию – 67,9 % ($n = 55$), пневмонэктомию – 8,7 % ($n = 7$), плеврорезектомию – 4,9 % ($n = 4$), ком-

бинированные пневмонэктомию – 17,3 % ($n = 14$), пневмонэктомию с резекцией бифуркации трахеи – у 1,2 % ($n = 1$) больному. Клинически значимые сопутствующие заболевания были выявлены: ишемическая болезнь сердца – 63,5 %, аритмии – 27,5 %, гипертоническая болезнь – 51,7 %, постинфарктный кардиосклероз – 22,9 %, хронические неспецифические заболевания легких – 25,2 %, сахарный диабет 2 типа – 18,9 %, тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 28,4 %, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки – 35,1 % больных.

Контрольную группу составили 24 относительно здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу с группой исследования.

В целях диагностики наличия и характера течения эндогенной интоксикации (ЭИ), сопровождающей развитие онкологического процесса, всем больным при поступлении по данным лейкограммы проводили оценку показателей эндогенной интоксикации – лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса резистентности организма (ИРО), реактивного ответа нейтрофилов (РОН), нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС). Также изучали показатели воспалительного ответа – интерлейкин-6 (IL-6) и прокальцитонин (PCT). Критерии включения больных: первично диагностированный НМРЛ у лиц старше 18 лет. Критерием исключения был возраст до 18 лет, мелкоклеточный рак легкого.

Данное исследование одобрено Этическим комитетом учреждения, а также проведено при наличии предварительного согласия пациентов на обработку их персональных клинико-лабораторных данных для научных целей (протокол № 19 от 22.11.2021 г.).

Основным материалом для данного исследования послужила кровь (эритроциты, плазма) больных. Забор крови осуществляли в стерильные вакуумные пробирки с консервантом в утренние часы из локтевой вены при поступлении больных в стационар до проведения каких-либо лечебных мероприятий. Общеклинический анализ крови осуществляли колориметрическим методом. Концентрацию PCT исследовали тестом Brahms PCTQ (Brahms Diagnostica, Germany), IL-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (реактивы «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическую проверку на соответствие нормальному распределению проводили по критериям W-критерию Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смир-

нова, результаты представлены в виде $M \pm m$ (M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, медиана (Me), которая во всех группах практически не отличалась от M , и интерквартильный разброс в виде подсчета нижнего и верхнего квартилей ($Q25$ и $Q75$)).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ данных 222 историй болезни показал, что у 81 больного (36,5 %) манифестация онкологического заболевания проявлялась клиническими признаками воспалительного процесса и была диагностирована как параканкрозная пневмония в 11, пневмонит – 62, плеврит и эмпиема плевры – 8 случаях. Эти больные составили основу дальнейшего исследования.

Анализ данных 81 больного, у которых течение НМРЛ было осложнено воспалительными осложнениями, свидетельствовал, что у 58 больных (71,6 %) исходно диагностирован центральный РЛ, у 6 больных (7,4 %) – периферическая форма, у 17 больных (21,0 %) – периферический рак с централизацией процесса. В группе с осложнениями – 92,9 % ($n = 75$) мужчин и 7,1 % ($n = 6$) женщин. По возрастным показателям превалировала группа больных в возрастной категории 60–74 года – 59,3 % ($n = 48$), затем 45–59 лет – 33,3 % ($n = 27$), в возрасте до 45 лет и старше 75 было по 3 больных (3,7 %). Осложненное течение чаще наблюдали у больных 3а стадией – в 64,4 % ($n = 52$), затем 2б – в 21,1 % ($n = 17$), 3б – в 11,1 % ($n = 9$), 2а и 4 стадия – по 2-е больных.

У 69 из 81 (85,2 %) больного отмечали клинические признаки ЭИ, которые имели проявления в виде жалоб на слабость и повышенную утомляемость, повышение температуры с различной степенью миалгии, нарушение сна и снижение психоэмоциональной активности, либо сочетание данных клинических признаков ЭИ. При анализе данных лейкограммы выявили, что при поступлении у 63 из 81 (77,7 %) больного были зарегистрированы лабораторные признаки ЭИ, обусловленные аутолизом опухоли, в ряде случаев с присоединением бактериальной инфекции – 22 (27,2 %) (табл. 1).

Отмечено, что у 13 (16,0 %) больных НМРЛ при развитии ЭИ легкой степени тяжести наблюдали стабильность общей реактивности организма с компенсированным состоянием гомеостаза. У 19 (23,5 %) больных признаки ЭИ легкой степени сопровождались угнетением общей реактивности, но стабильность гомеостаза обеспечивалась системами

детоксикации организма, уровень РОН был в пределах физиологической норм. У 10 (12,3 %) больных регистрировали легкую степень ЭИ с признаками неадекватной компенсации за счет угнетения общей реактивности организма и нестабильности гомеостаза – помимо увеличения ЛИИ наблюдали увеличение уровня РОН и НЛС. У 21 (25,9 %) больного выявили среднюю степень тяжести ЭИ с выраженным снижением ИРО, проявлением субкомпенсации или декомпенсации физиологических систем детоксикации, что проявлялось значительным ростом относительно нормальных значений показателей реактивного ответа нейтрофилов.

У 8 из 81 (9,9 %) больного при исходно диагностированным плевритом и эмпиемой плевры по данным показателей IL-6 и РСТ выявили лабораторные признаки исходного системного воспаления. Сывороточная концентрация РСТ составила $0,422 \pm 0,15$ нг/мл, превышая значения здоровых людей в 3,7 раза ($p < 0,001$). Показатели IL-6 составили $67,3 \pm 4,1$ пг/мл, что превышало нормальные значения в 14,3 раза ($p < 0,001$).

Вероятность, что полноценное и радикальное хирургическое лечение у этих больных в условиях нестойкости гомеостаза и защитных систем организма может спровоцировать дальнейшее снижение компенсаторных реакций с последующим развитием системных и органных дисфункций является максимальной. Анализ характера течения раннего послеоперационного периода у этих больных показал, что у 28 из 81 (34,6 %) больного в первые трое суток после операции диагностировали развитие осложнений – острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, сепсис, полиорганная недостаточность. У всех этих больных в предоперационном периоде по данным лейкограммы регистрировали наличие ЭИ легкой и средней степени тяжести в сочетании со снижением общей реактивности и состоянием суб- и декомпенсации ЭИ физиологическими детоксикационными системами гомеостаза, ростом показателей НЛС, что составило 93,3 % от общего количества больных с исходно выявленными нарушениями по данным лейкограммы (28 из 30 больных). Госпитальная летальность в данной когорте больных составила 28,6 % при общей летальности 5 %.

Тяжесть послеоперационных осложнений, высокая летальность определили актуальность разработки и внедрения концепции снижения риска развития ранних постхирургических осложнений на этапе предоперационного периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что в условиях активно развивающихся хирургических технологий и персонализации таргетной и радиотерапии отдаленные результаты лечения больных НМРЛ остаются неутешительными [12]. Весьма очевидно, что местно-распространенный опухолевый процесс с воспалительным компонентом является причиной ряда патологических трансформаций, способных привести к тяжелым системным осложнениям у больных РЛ. Полученные в исследовании данные свидетельствуют об исходно выраженных изменениях функционального состояния больных НМРЛ. Так, в предоперационном периоде у 71,55 % больных регистрировали напряженность неспе-

цифических защитных систем организма с одновременным выявлением ограниченных резервных возможностей иммунной системы.

Для получения полной картины исходного состояния защитных, в том числе физиологических, систем детоксикации нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни больных НМРЛ с определением уровня интегральных индексов интоксикации ЛИИ, РОН, ИРО, НЛС. ЛИИ является характерным показателем процессов тканевой дегенерации и различных уровней ЭИ. Фактически, формула представляет собой абсолютное соотношение числа нейтрофильных лейкоцитов к лимфоцитам, моноцитам, эозинофилам:

$$\text{ЛИИ} = 4 (\text{Мл} + 3 \text{Ю} + 2 \text{Пя} + \text{Ся}) \times (\text{Плазм. кл.} + 1) / (\text{Лф} + \text{М}) \times (\text{Э} + 1),$$
 где Мл – миелоциты; Ю – юные нейтрофилы; Пя – палочкоядерные нейтрофилы;

Таблица 1. Показатели ЛИИ, РОН, ИРО, НЛС у больных НМРЛ до проведения радикального хирургического лечения ($M \pm m$)

Степень эндогенной интоксикации	Показатели лейкограммы (у.е.)			
	ЛИИ (норма 1–1,6 ± 0,2)	ИРО (норма 50–100)	РОН (норма 10,6 ± 2,1)	НЛС (норма 1–2,1 ± 0,1)
Отсутствие ЭИ, стабильность общей реактивности организма ($n = 18$)	1,101 ± 0,307 1,004 (0,4; 2,112) $p = 0,000000$	89,82 ± 2,36 91,22 (82,24; 98,6) $p = 0,014440$	11,674 ± 1,31 11,4 (4,295; 18,95) $p = 0,001268$	1,262 ± 0,412 2,724 (1,1; 1,427) $p = 0,011258$
Легкая степень ЭИ, стабильность общей реактивности, физиологическая компенсация ЭИ ($n = 13$)	1,603 ± 0,114 1,559 (1,1; 3,012) $p = 0,01024$	74,62 ± 3,32 76,42 (72,44; 81,5) $p = 0,010140$	13,684 ± 1,11 14,4 (12,999; 15,96) $p = 0,001277$	1,844 ± 0,611 1,661 (1,541; 1,997) $p = 0,011001$
Легкая степень ЭИ, снижение общей реактивности, физиологическая компенсация ЭИ ($n = 19$)	3,603 ± 0,417* 3,154 (2,4; 5,232) $p = 0,000000$	49,55 ± 3,46 46,25 (44,43; 58,1) $p = 0,021040$	13,085 ± 1,62 12,4 (10,991; 16,75) $p = 0,001441$	2,242 ± 0,312 2,724 (1,7; 3,227) $p = 0,011258$
Легкая степень ЭИ, снижение общей реактивности организма, физиологическая субкомпенсация ЭИ ($n = 10$)	3,422 ± 0,312* 3,214 (2,9; 5,889) $p = 0,010102$	41,09 ± 2,34* 42,34 (32,29; 48,4) $p = 0,010630$	19,24 ± 1,27 19,1 (18,399; 24,92) $p = 0,001252$	7,173 ± 0,227* 6,664 (6,2; 8,138) $p = 0,011056$
Средняя степень ЭИ, снижение общей реактивности организма, физиологическая субкомпенсация ЭИ ($n = 11$)	3,206 ± 0,217* 2,812 (2,2; 5,435) $p = 0,020101$	36,22 ± 3,41* 35,33 (31,11; 46,1) $p = 0,010442$	36,22 ± 3,21* 35,22 (29,30; 47,11) $p = 0,011102$	9,402 ± 0,217* 9,661 (8,6; 10,286) $p = 0,010256$
Средняя степень ЭИ, снижение общей реактивности организма, физиологическая неадекватность компенсации ЭИ ($n = 10$)	3,992 ± 0,202* 3,913 (3,2; 6,204) $p = 0,012135$	21,88 ± 3,11* 20,24 (16,37; 24,2) $p = 0,010625$	28,11 ± 2,83* 26,93 (22,12; 36,4) $p = 0,010331$	13,453 ± 0,212* 13,254 (12,2; 15,931) $p = 0,012401$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями у здоровых людей. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации, РОН – реактивный ответ нейтрофилов, ИРО – индекс резистентности организма, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение

Ся – сегментоядерные нейтрофилы; М – моноциты; Лф – лимфоциты; Э – эозинофилы; Плазм. кл. – плазматические клетки.

ЛИИ – один из самых распространенных индексов интоксикации, показатели которого: норма – 0,62–1,6 усл. ед., легкая степень интоксикации – 2,7–3,7 усл. ед.; средняя степень 3,6–4,8 усл. ед.; тяжелая степень – 5,8–8,5; выше 8,6 усл. ед. – крайне тяжелая степень ЭИ. Повышение показателей ЛИИ до 4–9 усл. ед. свидетельствует о наличии бактериальных токсинов, интервал от 2 до 3 усл. ед. – показатель интоксикации продуктами аутолиза. Помимо ЛИИ в качестве объективного показателя ЭИ рассматривается ИРО, который рассчитывается как отношение количества лейкоцитов к произведению возраста пациента на коэффициент ЛИИ:

$$\text{ИРО} = \text{Л (тыс./л)} / (\text{возраст пациента} \times \text{ЛИИ}).$$

Показатели ИРО варьируют от 50 до 100 усл. ед. При этом низкие цифры ИРО указывают на развитие острого септического процесса.

РОН также является индексом ЭИ и равен произведению суммы миелоцитов и юных нейтрофилов (при сумме менее единицы, прибавляется коэффициент 1) умноженной на процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, деленному на произведение суммы процентного содержания базофилов, лимфоцитов, и моноцитов на количество эозинофилов.

$$\text{РОН} = ((\text{Мл} + \text{Ю} + 1) \times \text{Пя} \times \text{Ся}) / ((\text{Лф} + \text{Б} + \text{М}) \times \text{Э}),$$
 где Мл – миелоциты, Ю – юные нейтрофилы, Пя – палочкоядерные нейтрофилы, Ся – сегментоядерные нейтрофилы, Э – эозинофилы, Лф – лимфоциты, М – моноциты, Б – базофилы. Нормальные величины РОН – $10,6 \pm 2,2$ усл. ед. Уровень РОН 15–25 усл. ед. указывает на компенсирование ЭИ, 26–40 усл. ед. – субкомпенсацию, более 40 усл. ед. – декомпенсация воспалительного процесса [13].

Не вызывает сомнения объективизм оценки показателей ЭИ с возможностью прогнозирования осложненного течения раннего послеоперационного периода при помощи рассчитываемых по лейкограмме интегральных индексов интоксикации. Несомненно, это является актуальным и эффективным способом, который позволяет в короткие сроки по общему анализу крови провести оценку исходного состояния гомеостаза больного с определением ЭИ и выработать тактику необходимого и своевременного лечения. Помимо этого, согласно современным данным, интегральные показатели реактивного ответа нейтрофилов имеют выра-

женный информативный характер. Этот критерий характеризует влияния токсинов на изменение индекса соотношения клеток с различной степенью ядерной дифференцировки (палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов). В многочисленных исследованиях определена роль нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в качестве маркера прогноза и тяжести течения хронических заболеваний, таких как цирроз печени, холецистит, панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, а также в определении риска сердечно-сосудистых осложнений в кардиохирургии. В российской и зарубежной литературе отражены аспекты динамики показателей НЛС в онкологии, где показана прогностическая значимость данного показателя [14]. Роль активированных нейтрофилов в реактивности организма определяет перестройку процессов метаболизма, миграцию и адгезию, формирование регуляторной и секреторной функции. Ряд авторов считает, что повышение НЛС является одним из признаков активации системных воспалительных процессов у больных синдромом множественной органной дисфункции, в которых, благодаря повышенной секреции медиаторов воспаления и цитокинов, роль нейтрофилов имеет важное значение. Многочисленные клинические исследования указывают на определенную чувствительность НЛС для стратификации системной воспалительной реакции организма при инфекции и бактериемии, что имеет важную прогностическую ценность [15].

Кроме того, общепризнанно, что течение болезни во многом зависит от реактивности организма, которая в большей степени определяется иммунной системой. Уровни IL-6 и PCT являются истинными и хронологически ценными биомаркерами развития воспалительной реакции. Данные показатели демонстрируют выраженную стимуляцию иммунных реакций в структуре воспалительного ответа организма больного, что позволяет выбрать рациональную и своевременную тактику терапии. Прогностическая значимость маркеров определяется тем, что нарастание показателей указывает на развитие неблагоприятного течения заболевания [16].

Существование опухолевого и воспалительного процессов у больных НМРЛ ассоциировано со значительным увеличением числа послеоперационных осложнений, в том числе воспалительного генеза, что, соответственно, ухудшает прогноз и исходы лечения госпитального периода данной категории больных. У исследуемой группы больных частота

гноино-септических осложнений составила 36,5 % случаев. Нами был изучен характер ранних послеоперационных осложнений у больных НМРЛ. Из 222 больных неосложненное течение было у 141 (63,2 %), осложненное течение регистрировали у 81 (36,5 %) больного. Ранние послеоперационные осложнения диагностированы у 28 (34,5 %) больных. При этом у 34,6 % из этих больных в раннем послеоперационном периоде (первые 3-е суток после хирургического вмешательства) выявили развитие жизнеугрожающих осложнений: острый респираторный дистресс синдром, пневмония и другие. Выявили, что течение онкологического заболевания у 81 больного с осложненным течением злокачественного процесса сопровождалось развитием эндогенной интоксикации, определяемой по повышенному уровню ЛИИ и НЛС. При этом только у 28 больных с осложненным течением раннего послеоперационного периода фиксировали значительный рост показателей реактивного ответа нейтрофилов, характеризующий неадекватность компенсации ЭИ физиологическими детоксикационными системами гомеостаза, в ряде случаев в сочетании со снижением реактивности организма. У больных с тяжелыми послеоперационными осложнениями показательными оказались значения маркеров воспаления: содержание РСТ превышало нормальные пределы в 3,7 раза, а IL-6 в 14,3 раза, что свидетельствовало о системном воспалении.

Учитывая наличие у исследуемых больных эндотоксикоза и системного воспалительного ответа, комплекс стандартной предоперационной подготовки должен быть дополнен экстракорпоральной детоксикацией. Выбор метода терапевтического плазмообмена (ТПО) обоснован его максимальным потенциалом детоксикации, который позволяет удалять из кровеносного русла все типы токсических субстанций, в том числе связанных с белками. Во время процедуры ТПО происходит активная адгезия медиаторов воспаления из системного кровотока на мембране фильтра, что снижает риск развития генерализованного системного воспаления и, как следствие, острого повреждения паренхимы легких [17].

Проведенное исследование позволило установить, что манифестация онкологического заболевания у больных РЛ I–IV стадий характеризуется наличием эндогенной интоксикации разной степени компенсации. В данной связи оправданным является проведение детоксикационных методов терапии в предоперационном периоде у больных

с проявлением ЭИ в сочетании с угнетением общей реактивности организма и нестабильностью гомеостаза. Наибольшая вероятность, что полноценное и радикальное хирургическое лечение в данных условиях может спровоцировать дальнейшее снижение компенсаторного потенциала гомеостаза с последующим развитием системных нарушений, что обосновывает необходимость активной предоперационной подготовки больных НМРЛ, направленного на предупреждение тяжелых осложнений воспалительного характера.

Примером развития жизнеугрожающих осложнений у описываемой категории больных служит описанный нами в 2020 г. клинический случай лечения больного острым повреждением единственного легкого после проведения радикальной операции – пневмонэктомия [18]. Представленный клинический пример демонстрирует тяжелое течение послеоперационного периода у больного 67 лет после проведения радикального хирургического лечения по поводу рака нижней доли левого легкого cT3N0M0 ст. II, с распадом и абсцедирующей параканкрозной пневмонией, состояние после 3 курсов полихимиотерапии. Объем операции включал расширенную комбинированную пневмонэктомию слева, резекцию левого предсердия, резекцию перикарда, частичную плеврэктомию, пластику перикарда полипропиленовой сеткой. Тяжесть состояния больного была обусловлена развитием в 1-е сутки послеоперационного периода генерализованного воспаления с острым повреждением единственного легкого. Респираторную функцию компенсировали искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) (аппарат Hamilton G5). Параметры ИВЛ: частота дыхания – 16 в мин.; давление в дыхательных путях – 10 см вод. ст.; положительное давление в конце выдоха (Positive pressure at the end of exhalation – PEEP) – 5 см вод. ст.; фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (Fraction of Inspired Oxygen – FiO₂) – 80 %; дыхательный объем – 330 мл; минутный объем дыхания – 5,5 л/мин. На этом фоне SpO₂ – 90 %. Показатели кислотно-основного состояния: парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови (pCO₂) 36,5 мм рт. ст.; парциальное напряжение кислорода артериальной крови (pO₂) 114 мм рт. ст.; pH 7,43; дефицит оснований (BE) 0,2; бикарбонат (HCO₃⁻) 32,4 ммоль/л. По данным исследования крови: лейкоцитоз 32×10^9 /л; нейтрофилез 80 %; лейкоцитарной активности эндотоксина – 0,67 (Response – 0,92); РСТ – 46 нг/мл;

IL-6–1860 пг/мл. Данные рентгенологического обследования: воспалительная инфильтрация в нижнебоковых отделах единственного легкого. Вероятность летального исхода по шкале MPM II (Mortality prediction model) составила 75,3 %, что потребовало проведение комплекса высокотехнологического интенсивного лечения с включением программы экстракорпоральной детоксикации. В данном случае исход госпитального периода лечения был благоприятен, больной был выписан из стационара. Сохранение жизни данного больного стало возможным при проведении полноценного лечения, своевременному включению в комплекс лечения экстракорпоральной детоксикации. Вместе с тем, возможно, проведение активной предоперационной подготовки, направленной на купирование выраженности ЭИ и оптимизацию функционального состояния собственных физиологических систем детоксикации организма в предоперационном периоде могло предупредить развитие такого грозного осложнения в послеоперационном периоде. Однако это диктует необходимость подтверждения и, следовательно, дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено, что развитие воспалительных осложнений у больных НМРЛ наблюдается в 36,5 % случаев. В условиях сочетания опухолевого заболевания

и воспалительного компонента с высокой долей вероятности можно ожидать снижение компенсаторных возможностей организма больного и, как следствие, развитие осложнений воспалительного характера различной степени тяжести в раннем послеоперационном периоде. Полученные данные демонстрируют, что более чем у 70 % больных впервые диагностированным НМРЛ течение онкологического заболевания сопровождается выраженными клинико-лабораторными признаками ЭИ с угнетением защитных систем гомеостаза.

Наличие исходного эндотоксикоза в суб- или декомпенсированной форме на фоне снижения общей реактивности организма представляет высокий риск развития генерализованного воспалительного ответа на проведение противоопухолевого хирургического лечения. Это актуализирует включение в комплекс предоперационной подготовки данной категории больных экстракорпоральной детоксикации в качестве активной предоперационной терапии.

Одновременное повышение показателей ЛИИ, РОИ и НЛС, характеризующих наличие эндотоксикоза в условиях суб- и декомпенсации ЭИ собственными физиологическими системами детоксикации определяют необходимость проведения активной предоперационной подготовки с включением компонента экстракорпоральной детоксикации – терапевтического плазмообмена.

Список источников

1. Мерабишвили В. М., Юркова Ю. П., Щербаков А. М., Левченко Е. В., Барчук А. А., Кротов Н. Ф. и др. Рак легкого (С33.34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). Вопросы онкологии. 2021;67(3):361–367. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-361-367>, EDN: MHNNMT
2. Добнер С. Ю., Тузиков С. А., Агеева Т. С., Самцов Е. Н., Дубаков А. В., Синилкин И. Г. и др. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(1):111–118. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118>, EDN: BMYBMY
3. Кит О. И., Туркин И. Н., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В. и др. Последовательная бронхопластическая верхняя лобэктомия – хирургический компонент мультимодального лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(3):143–150. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-3-143-150>, EDN: DGVUWW
4. Терещенко И. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С., Винникова В. Д., Вершинская В. А., и др. Инфекционные осложнения, вызванные неспорообразующими анаэробными микроорганизмами, у онкологических больных. Актуальность проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):146–151. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151>, EDN: MREQCP

5. Ушакова Н. Д., Шевченко А. Н., Четвериков М. В., Златник Е. Ю., Зыкова Т. А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2014;10(6):32–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>, EDN: TEGAPZ
6. Kim ES, Kim YT, Kang CH, Park IK, Bae W, Choi SM, et al. Prevalence of and risk factors for postoperative pulmonary complications after lung cancer surgery in patients with early-stage COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1317–1326. <https://doi.org/10.2147/COPD.S105206>
7. Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л., Плотников Г. П., Кудрявцев А. Н., Радивилко А. С. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019;(2):48–57. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-48-57>, EDN: YUXAPP
8. Рубцов М. С., Шукевич Д. Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;(4):20–30. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904120>, EDN: VCZVFQ
9. Разумовский А. Ю., Степаненко С. М., Афуков И. И., Демахин А. А. Способы проведения однологочной вентиляции у детей. *Детская хирургия*. 2014;18(2):20–25. EDN: SBYOHF
10. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н., Власенко А. В., Еременко А. А., Заболотских И. Б. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>, EDN: KAMAJL
11. Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2017;7(3S2):28-42. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-28-42>, EDN: ХМКЕНJ
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
13. Островский В. К., Макаров С. В., Янголенко Д. В., Родионов П. Н., Кочетков Л. Н., Асанов Б. М. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;(1):73–78. EDN: OPOPQZ
14. Захарьян Е. А., Ибрагимова Р. Э. Нейрофильно-лимфоцитарное соотношение у больных с ишемической болезнью сердца. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):51–56. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-51-56>, EDN: JWPLTU
15. Сорокин И. Д., Афанасьев А. А., Малинина Д. А. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(3):91–92. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-91-92>, EDN: YZUWMD
16. Бажина Е. С., Никулин А. В., Хорошилов С. Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015;11(5):45–66. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>, EDN: UQDZYB
17. Bambauer R, Latza R, Lentz MR. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods: fundamental technologies, pathophysiology, and clinical results. 3rd edition. Pabst Science Publishers; 2008, 428 p.
18. Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Розенко Д. А. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизированным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020;16(4):14–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-14-20>, EDN: DUVYXY

Информация об авторах:

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; профессор кафедры анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, ResearcherID: L-6049-2017, Scopus Author ID: 8210961900

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Тихонова Светлана Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6919-3523>, SPIN: 5141-1656, AuthorID: 1077917

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789

Попова Наталья Николаевна [✉] – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Вклад авторов:

Ушакова Н. Д. – написание статьи;
Розенко Д. А. – научное редактирование;
Тихонова С. Н. – формулировка цели исследования, анализ результатов;
Харагезов Д. А. – разработка дизайна исследования;
Попова Н. Н. – клиническое сопровождение исследования.

Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки

Д. И. Азовский¹, С. Г. Афанасьев¹, А. В. Августинович¹, Л. В. Спирина^{1,2✉}, И. В. Ковалева^{1,2}, А. Б. Зиннунова², В. А. Белова²

¹ Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

✉ spirinalv@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определение экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки в зависимости от клинко-морфологических особенностей опухоли и эффективности лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 56 пациентов с диагнозом колоректальный рак в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали хирургическое или комбинированное лечение, включая неoadъювантную химиотерапию с учетом местной распространенности процесса, в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Экспрессию микроРНК определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Результаты. Получены данные о связи микроРНК-130 с размером опухоли. Развитие регионарных метастазов было ассоциировано с изменением микроРНК-130, микроРНК-194 и микроРНК-605. Уровень гистологической организации опухоли был связан с микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, а ответ на терапию – с микроРНК-130, микроРНК-148 и микроРНК-605. Кроме того, по данным исследования была выявлена значимость микроРНК-130, которая связана с распространением опухоли, гистологической дифференцировкой и ответом на противоопухолевую терапию.

Заключение. Выявлены особенности экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605, ассоциированные с клинко-морфологическими особенностями опухоли ободочной кишки. Отмечены корреляционные зависимости между исследуемыми показателями, которые, вероятно, определяют исход и прогноз заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194, микроРНК-605, распространенность заболевания, эффект лечения

Для цитирования: Азовский Д. И., Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Спирина Л. В., Ковалева И. В., Зиннунова А. Б., Белова В. А. Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 17-24. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-2>, <https://elibrary.ru/inmjz>

Для корреспонденции: Спирина Людмила Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация; заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2

E-mail: spirinalv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

SPIN: 1336-8363, AuthorID: 441893

ResearcherID: A-7760-2012

Scopus Author ID: 36960462500

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ онкологии Томского НИМЦ (выписка из протокола заседания № 22 от 28.11.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

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

Статья поступила в редакцию 17.08.2023; одобрена после рецензирования 22.01.2024; принята к публикации 27.02.2024

© Азовский Д. И., Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Спирина Л. В., Ковалева И. В., Зиннунова А. Б., Белова В. А., 2024

MicroRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 expression in colon cancer tissue

D. I. Azovsky¹, S. G. Afanasyev¹, A. V. Avgustinovich¹, L. V. Spirina^{1,2✉}, I. V. Kovaleva^{1,2}, A. B. Zinnurova², V. A. Belova²

¹ Cancer Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

✉ spirinalvl@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Determination of the expression of microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 in colon tumor tissue depending on the clinical and morphological features of the tumor and the effectiveness of treatment.

Materials and methods. The study included 56 patients diagnosed with colorectal cancer aged 43 to 75 years with the average age of 54 years. Taking into account the local prevalence of the process patients received surgical or combined treatment, including neoadjuvant chemotherapy, in the clinics of the Cancer Research Institute, Tomsk NRMС. MicroRNA expression was determined by polymerase chain reaction (PCR) in real time.

Results. The obtained information revealed the relation of microRNA-130 to the tumor size. The development of regional metastases was associated with changes in microRNA-130, microRNA-194 and microRNA-605. The level of histological organization of the tumor was associated with microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, and the response to therapy – with microRNA-130, microRNA-148 and microRNA-605. In addition, according to the study, the significance of microRNA-130 was revealed, which is associated with tumor spread, histological differentiation and response to antitumor therapy.

Conclusion. The features of expression of microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 associated with clinical and morphological features of colon tumors were revealed. Correlations between the studied indicators are noted, which probably determine the outcome and prognosis of the disease.

Keywords: colorectal cancer, microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194, microRNA-605, prevalence of the disease, treatment effect

For citation: Azovsky D. I., Afanasyev S. G., Avgustinovich A. V., Spirina L. V., Kovaleva I. V., Zinnurova A. B., Belova V. A. MicroRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 expression in colon cancer tissue. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 17-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-2>, <https://elibrary.ru/inmjz>

For correspondence: Liudmila V. Spirina – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; Head of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Address: 5 Kooperativny str., Tomsk 634050, Russian Federation

Address: 2 Moskovsky trakt, Tomsk 634050, Russian Federation

E-mail: spirinalvl@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

SPIN: 1336-8363, AuthorID: 441893

ResearcherID: A-7760-2012

Scopus Author ID: 36960462500

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. The study was approved by the ethics committee of Cancer Research Institute, Tomsk NRMС (extract from the protocol of the meeting No. 22 dated 28/11/2022). Informed consent was received from all participants of the study

Funding: this work was not funded

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

The article was submitted 17.08.2023; approved after reviewing 22.01.2024; accepted for publication 27.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетическая регуляция является мощным фактором, определяющим молекулярные особенности опухолевого роста и оказывающим значительное влияние на эффективность противоопухолевого лечения [1]. Рак ободочной кишки занимает 6 место в мире по распространенности и 3 место среди наиболее значимых злокачественных опухолей в Российской Федерации [2], что связано с активацией значимых сигнальных каскадов.

В настоящее время особенности эпигенетической регуляции, в частности значение микроРНК, в развитии опухолей ободочной кишки мало изучено [3]. Считается, что у микроРНК-34 и микроРНК-34а проявляются свойства онкосупрессора, что связано с влиянием на белок p53 и на состояние внутриклеточных сигнальных каскадов (IL-6R/STAT3 и PI3K/AKT/mTOR) [4, 5]. Недавние исследования показали, что представители семейства микроРНК-148/152 становятся привлекательными биомаркерами для предсказания биологического поведения опухолей различного происхождения [6].

Другим значимым показателем является микроРНК-194, которая определяет особенности онкогенеза при колоректальном раке [7, 8]. Этот факт связан с регуляторным влиянием микроРНК-194 на активность MAP4K4/c-Jun/MDM2 сигнального каскада, где она проявляет себя в качестве онкосупрессора [3].

Известно, что активация протеасомной системы сопровождается развитием опухолей ободочной кишки [9]. Показано, что микроРНК-605 способна влиять на PSMD10, АТФ-независимую субъединицу протеасом или ганкирина, определяя, в том числе, риск развития метастазов в печень [10].

Сведений о роли микроРНК-130 и 181 в развитии рака ободочной кишки практически нет. Известно, что высокая экспрессия семейства miRNA-130 может предсказывать неблагоприятный прогноз у онкологических больных [11]. Сниженная экспрессия микроРНК-130-5p в тканях и клетках рака легкого способствовала метастазированию и инвазии этой опухоли за счет EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) [12].

Недавние исследования показали, что представители семейства микроРНК-181 регулируют значимые внутриклеточные процессы: в клеточной пролиферации, апоптозе, аутофагии, ангиогенезе и лекарственной устойчивости. Кроме того,

было продемонстрировано, что представленные микроРНК проявляют свои регуляторные эффекты посредством модуляции множества сигнальных путей, включая пути PI3K/AKT, внутриклеточный сигнальный путь MAPK (MAPK), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), внутриклеточный сигнальный путь Wnt (Wnt), транскрипционный фактор κ B (NF- κ B), внутриклеточный сигнальный путь Notch (Notch) [13].

В настоящее время известна панель микроРНК, включающая более 10 микроРНК, в том числе микроРНК-34 и микроРНК-148, которые связаны с развитием резистентности к противоопухолевым препаратам [14], однако ее диагностическая ценность практически неизвестна.

Цель исследования: определение зависимости клиничко-морфологических особенностей опухоли и эффективности лечения от экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 56 пациентов с диагнозом колоректальный рак в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали комбинированное лечение, включая неоадъювантную химиотерапию в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Лечение проводилось по следующей схеме: 8 курсов неоадъювантной полихимиотерапии по схеме FolFox-6, включающих введение в первый день: оксалиплатина 85 мг/м² 2-часовая инфузия, кальция фолината 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут) с интервалом между курсами 14 дней. Восемнадцать больных имели стадию заболевания T2, 14 больных – T3 и 24 человека – T4. Наличие региональных метастазов (N1–2) было зафиксировано у 26 больных. Low grade опухоли были выявлены у 44 пациентов, high grade – у 12 больных. Частичная регрессия опухоли была отмечена у 46 больных и стабилизация – у 10.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.), протокол № 22 от 28.11.2022 г.

Материалом исследования являлись образцы центральной части опухолевой и неизмененной ткани ободочной кишки, полученные при проведении оперативного лечения, которые хранились при температуре -80°C .

Выделение микроРНК

Выделение микроРНК проводили с помощью набора для выделения суммарной РНК и микроРНК из реагента «Лира» («Биолабмикс», Россия), сочетающим методы фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот и их селективной сорбции на кремниевой мембране, где лизис образца происходит в реагенте «Лира», содержащем фенол и гуанидин тиоцианат. Качество и целостность выделенных нуклеиновых кислот были оценены при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США). RIN составил от 2,2–3,3.

Обратную транскрипцию микроРНК проводили с помощью набора реактивов ОТ M-MuLV–RH. Выбранный набор представляет собой полную систему для эффективного синтеза первой цепи кДНК с мРНК или суммарной РНК матриц («Биолабмикс», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени

Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратно-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) на амплификаторе iCycler (DTprime, ДНК технология, Россия). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР проводилась в трех репликах объемам 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого, обратного и RT праймеров и 50 нг кДНК. Праймеры для ПЦР: Hsa-miR-34a-5p: F: 5'-CGCGTGGCAGTGTCTTAGCT-3'; R: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; RT Primer: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGAC TGGATACGACACAACC-3'; Hsa-mir-130a: F: 5'-GCCGCCAGTGAATGTAAAA-3'; R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT primer: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACATGCCCT-3';

miR-148a-3p: F: 5'-TGCGCTCAGTGCACCTACAGAAC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; miR-181a: F: 5'-CGAACATTCAACGCTGTCTG; R: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; RT primer: 5'-AACATTCAACGCTGTCTGGTGAAGTGTCTG TATCCAG TCGAATACCTCGGACCCCTGCACTGGATA CGAC-3'; Hsa-mir-194 F: 5'-CACGCATGTAACAGCAAC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT-primer: 5'-GTCGTATCGAGAGCAGGGTCCGAGGTA TT CGCACTCGATACGACTC CACAT-3'; Hsa-mir-605: F: 5'-TGCGGTAAATCCCATGGTGCCTTC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTGCACTG GATACGACAGGAGAAG-3'; U6: F 5'-CTCGCTT CGGCAGCACATATACT-3', R 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTG-3', RT primer 5'-AAAATATGGAACGCTTC ACGAATTTGG-3'.

ПЦР в реальном времени

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 94°C , 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1 шаг 94°C , 10 сек и 2 шаг 20°C – при температуре 60°C . Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использовали метод относительных определений количественных значений $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$. В качестве эндогенного контроля использовалась экспрессия малой ядерной РНК RNU6.

Статистическая обработка результатов была проведена с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверка данных на нормальность распределения выполнена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Значения экспрессии генов представлены в условных единицах экспрессии (Усл. Ед.) как Ме (Q1; Q3). Тест Манна-Уитни использовался для оценки значимых различий. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовали критерий Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлено, что экспрессия микроРНК-130 увеличивалась по мере увеличения глубины инвазии первичной опухоли (табл. 1). При этом появление регионарных метастазов было ассоциировано с увеличением экспрессии микро РНК-130 в 1,9 раза, в то время как снижение степени дифференцировки опухоли сопровождалось снижением

экспрессии данного показателя. Зафиксировано увеличение данного показателя в 28,2 раза при стабилизации опухолевого процесса по сравнению с пациентами, у которых отмечена частичная регрессия.

Подобная картина в отношении инвазивного потенциала опухоли получена и для микроРНК-148, чья экспрессия увеличивалась со снижением степени дифференцировки, а также со снижением ответа опухоли на лечение у пациентов со стабилизацией процесса отмечен в 9,3 раза более низкий уровень

экспрессии по сравнению с пациентами, у которых достигнута частичная регрессия.

Противоположные данные были получены для микроРНК-194, которая уменьшалась в 3,2 раза в случае наличия регионарных метастазов. При этом рост экспрессии показателя сочетался со снижением степени гистологической организации опухоли и при уменьшении эффекта опухоли на лечение. Данный показатель был снижен в 7,2 раза.

Экспрессия микроРНК-605 в опухоли была выше в 2,0 раза при наличии регионарных метастазов по

Таблица 1. Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки, Ме (Q1; Q3)

	N	МикроРНК-34, Усл. Ед.	МикроРНК-130, Усл. Ед.	МикроРНК-148, Усл. Ед.	МикроРНК-181, Усл. Ед.	МикроРНК-194, Усл. Ед.	МикроРНК-605, Усл. Ед.
Стадия Т							
T2	18	0,15 (0,00; 0,46)	0,06 (0,00; 0,11) [§]	0,53 (0,27; 0,93)	0,00 (0,00; 0,00)	0,47 (0,12; 0,66)	0,12 (0,00; 0,87)
T3	14	0,03 (0,00; 0,93)	0,33 (0,00; 0,93) [§]	1,14 (0,38; 1,74)	0,00 (0,00; 0,00)	1,07 (0,00; 2,83)	2,46 (0,00; 2,83)
T4	24	0,37 (0,00; 1,35)	0,94 (0,52; 4,77) [§]	1,28 (0,59; 2,30)	0,00 (0,00; 0,00)	0,73 (0,47; 1,43)	1,04 (0,39; 11,79)
Стадия N							
N0	30	0,35 (0,00; 0,71)	0,43 (0,06; 1,74)	0,93 (0,27; 1,74)	0,00 (0,00; 0,00)	0,71 (0,27; 2,83)	0,87 (0,00; 21,11)
N1-2	26	0,15 (0,00; 4,00)	0,81 (0,11; 3,48) [*]	1,15 (0,61; 2,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,22 (0,00; 0,43) [*]	1,74 (0,19; 2, 64) [*]
Степень дифференцировки опухоли							
Low grade	44	0,44 (0,02; 1,35)	0,87 (0,47; 2,61)	1,37 (0,23; 1,78)	0,00 (0,00; 0,00)	0,65 (0,00; 1,31)	0,87 (0,39; 17,41) ^{\$\$\$}
High grade	12	0,04 (0,00; 0,07) ^{**}	3,25 (0,00; 6,50) ^{**}	11,13 (1,14; 21,11) ^{**}	0,00 (0,00; 0,00)	6,73 (1,23; 12,23) ^{**}	10,56 (0,00; 21,11) ^{**}
Эффективность терапии							
Частичная регрессия	46	0,09 (0,00; 0,62)	0,23 (0,03; 0,84)	0,97 (0,19; 1,28)	0,00 (0,00; 0,00)	0,68 (0,06; 0,99)	0,35 (0,00; 1,81)
Стабилизация	10	0,07 (0,00; 5,66)	6,5 (0,50; 14,93) [#]	9,19 (2,14; 21,11) [#]	0,00 (0,00; 0,00)	4, 92 (0,00; 12,23) [#]	21,11 (0,20; 32,0) [#]

Примечание: * – значимость различий по сравнению с пациентами без регионарных метастазов, $p < 0,05$; ** – значимость различий по сравнению с пациентами с опухолями low grade, $p < 0,05$; # – значимость различий по сравнению с пациентами с частичной регрессией, $p < 0,05$; § – значимость различий по критерию Крускала-Уоллиса, $p < 0,05$

сравнению с локализованными вариантами опухолей. При этом в случае высокодифференцированных опухолей отмечены самые низкие показатели, а при high grade карциноме экспрессия показателя была повышена в 12,1 раза по сравнению с вышеописанными пациентами. Рост показателя в 60,3 раза зафиксирован для пациентов со сниженным ответом на терапию.

Связь гистологической дифференцировки опухоли с экспрессией микроРНК была также подтверждена для микроРНК-34, экспрессия которой была повышена в 11,0 раза в ткани low-grade карциномы.

В результате проведения корреляционного анализа отмечены положительные ассоциации между изучаемыми показателями (табл. 2). Однако между микроРНК-34 и микроРНК-148 корреляционные зависимости не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследования были отмечены данные о связи микроРНК-130 с глубиной инвазии опухоли. Имеются данные о связи данного показателя с прогнозом заболевания у онкологических больных [11]. Развитие регионарных метастазов было ассоциировано с изменением микроРНК-130, микроРНК-194 и микроРНК-605. При этом агрессивность опухоли была связана с низкой экспрессией микроРНК-194, что связано с активацией MAP4K4/c-Jun/MDM2 сигнального каскада [3].

Уровень гистологической организации опухоли был связан с микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, а ответ на терапию – с микроРНК-130, микроРНК-148 и микроРНК-605. Считается, что микроРНК-34 является онкосупрессором [15, 16], следовательно, низкий уровень показателя был связан с high grade карциномами. Известно, что микроРНК-148 является универсальным маркером биологического поведения опухолей различного происхождения [6], а микроРНК-605 способна модифицировать белок PSMD10, ганкирин, и участвовать в формировании инвазивного опухолевого потенциала [10].

Несмотря на значимость семейства miR-181 в контроле в клеточной пролиферации, апоптозе, аутофагии, ангиогенезе и лекарственной устойчивости [16, 17], экспрессия микроРНК-181 не была выявлена в ткани опухоли. Также не были выявлены корреляции между микроРНК-34 и микроРНК-148, включенные в модель для предсказания эффективности противоопухолевого лечения [18, 19]. Вероятно, полученные сведения требуют дальнейшего изучения.

Кроме того, по данным исследования была выявлена значимость микроРНК-130, которая связана с распространением опухоли, гистологической дифференцировкой и ответом на противоопухолевую терапию [20, 21]. Следовательно, значение эпигенетической регуляции в развитии злокачественных новообразований связано с вовлеченностью их в активацию значимых сигнальных каскадов, например, PI3K/AKT, MAPK, TGF- β , Wnt, NF- κ B, Notch [21], а также ростовых и транскрипционных факторов [22].

Таблица 2. Анализ ассоциаций между экспрессией микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки

	Коэффициент Спирмена, R	t(N-2)	p
МикроРНК-34 & МикроРНК-130	0,493	4,169	0,001
МикроРНК-34 & МикроРНК-148	0,162	1,207	0,232
МикроРНК-34 & МикроРНК-194	0,359	2,828	0,006
МикроРНК-34 & МикроРНК-605	0,495	4,189	0,001
МикроРНК-130 & МикроРНК-148	0,547	4,805	0,003
МикроРНК-130 & МикроРНК-194	0,409	3,298	0,001
МикроРНК-130 & МикроРНК-605	0,688	6,975	0,000
МикроРНК-148 & МикроРНК-194	0,640	6,134	0,000
МикроРНК-148 & МикроРНК-605	0,540	4,725	0,000
МикроРНК-194 & МикроРНК-605	0,458	3,788	0,003

Примечание: p – значимость различий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эпигенетическая регуляция важна в развитии злокачественных новообразований. Выявлены особенности экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605, связанные с клинико-

морфологическими особенностями опухоли ободочной кишки. МикроРНК-130 является перспективным показателем, определяющим развитие опухоли и ответ на лечение. Показано отсутствие микроРНК-181 в ткани рака ободочной кишки, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Отмечено повышение экспрессии микроРНК-34 при опухолях low grade.

Список источников

1. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967–976. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
2. Poturnajova M, Furielova T, Balintova S, Schmidtova S, Kucerovala L, Matuskova M. Molecular features and gene expression signature of metastatic colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*. 2021 Apr;45(4):10. <https://doi.org/10.3892/or.2021.7961>
3. Wang B, Shen Z long, Gao Z dong, Zhao G, Wang C you, Yang Y, et al. MiR-194, commonly repressed in colorectal cancer, suppresses tumor growth by regulating the MAP4K4/c-Jun/MDM2 signaling pathway. *Cell Cycle*. 2015;14(7):1046–1058. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1007767>
4. Rokavec M, Öner MG, Li H, Jackstadt R, Jiang L, Lodygin D, et al. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest*. 2014 Apr;124(4):1853–1867. <https://doi.org/10.1172/jci73531>
5. Li Y, Jin L, Rong W, Meng F, Wang X, Wang S, et al. Expression and significance of miR-34 with PI3K, AKT and mTOR proteins in colorectal adenocarcinoma tissues. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022 Sep 30;68(9):57–62. <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.9.9>
6. Miao C, Zhang J, Zhao K, Liang C, Xu A, Zhu J, et al. The significance of microRNA-148/152 family as a prognostic factor in multiple human malignancies: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):43344–43355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17949>
7. Mei H, Wen Y. MicroRNAs for Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(1):47–55. <https://doi.org/10.2174/1871530320999200818134339>
8. Sukocheva OA, Liu J, Neganova ME, Beeraka NM, Aleksandrova YR, Manogaran P, et al. Perspectives of using microRNA-loaded nanocarriers for epigenetic reprogramming of drug resistant colorectal cancers. *Semin Cancer Biol*. 2022 Nov;86(Pt 2):358–375. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.05.012>
9. Спирина Л. В., Тарасова А. С., Добродеев А. Ю., Костромицкий Д. Н., Августинович А. В., Афанасьев С. Г. и др. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение. *Вопросы онкологии*. 2022;68(1):85–90. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90>, EDN: STKSQ
10. Li J, Tian F, Li D, Chen J, Jiang P, Zheng S, et al. MiR-605 represses PSMD10/Gankyrin and inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma cell progression. *FEBS Lett*. 2014 Sep 17;588(18):3491–3500. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.08.008>
11. Peng Z, Duan F, Yin J, Feng Y, Yang Z, Shang J. Prognostic values of microRNA-130 family expression in patients with cancer: a meta-analysis and database test. *J Transl Med*. 2019 Oct 22;17(1):347. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2093-y>
12. Zhang J, Zhang K, Bi M, Jiao X, Zhang D, Dong Q. Circulating microRNA expressions in colorectal cancer as predictors of response to chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2014 Mar;25(3):346–352. <https://doi.org/10.1097/cad.000000000000049>
13. Rezaei T, Amini M, Hashemi ZS, Mansoori B, Rezaei S, Karami H, et al. microRNA-181 serves as a dual-role regulator in the development of human cancers. *Free Radic Biol Med*. 2020 May 20;152:432–454. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.043>
14. Chang HY, Ye SP, Pan SL, Kuo TT, Liu BC, Chen YL, et al. Overexpression of miR-194 Reverses HMGA2-driven Signatures in Colorectal Cancer. *Theranostics*. 2017;7(16):3889–3900. <https://doi.org/10.7150/thno.20041>
15. Tang K, Wu Z, Sun M, Huang X, Sun J, Shi J, et al. Elevated MMP10/13 mediated barrier disruption and NF-κB activation aggravate colitis and colon tumorigenesis in both individual or full miR-148/152 family knockout mice. *Cancer Lett*. 2022 Mar 31;529:53–69. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.033>
16. Pichler M, Winter E, Ress AL, Bauernhofer T, Gerger A, Kiesslich T, et al. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor. *J Clin Pathol*. 2014 Mar;67(3):198–203. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201904>

17. Yang X, Sun Y, Zhang Y, Han S. Downregulation of miR 181b inhibits human colon cancer cell proliferation by targeting CYLD and inhibiting the NF κ B signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2020 Nov;46(5):1755–1764. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4720>
18. Liu T, Fang Y. MiR-194-3p modulates the progression of colorectal cancer by targeting KLK10. *Histol Histopathol*. 2022 Mar;37(3):301–309. <https://doi.org/10.14670/hh-18-413>
19. Zhao J, Wang Y, Wang Y, Gao J, Wu X, Li H. miR-194-3p represses the docetaxel resistance in colon cancer by targeting KLK10. *Pathol Res Pract*. 2022 Aug;236:153962. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153962>
20. Sahu SS, Dey S, Nabinger SC, Jiang G, Bates A, Tanaka H, et al. The Role and Therapeutic Potential of miRNAs in Colorectal Liver Metastasis. *Sci Rep*. 2019 Nov 1;9(1):15803. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52225-2>
21. Spirina LV, Avgustinovich AV, Afanas'ev SG, Cheremisina OV, Volkov MY, Choyznzonov EL, et al. Molecular Mechanism of Resistance to Chemotherapy in Gastric Cancers, the Role of Autophagy. *Curr Drug Targets*. 2020;21(7):713–721. <https://doi.org/10.2174/1389450120666191127113854>
22. Zhang G, Wu YJ, Yan F. MicroRNA-130-5p promotes invasion as well as migration of lung adenocarcinoma cells by targeting the EZH2 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Nov;23(21):9480–9488. https://doi.org/10.26355/eurrev_201911_19442

Информация об авторах:

Азовский Даниил Игоревич – б/с, б/з, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-9585>, SPIN: 1540-2016, AuthorID: 1059659

Афанасьев Сергей Геннадьевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>, SPIN: 9206-3037, AuthorID: 264236, ResearcherID: D-2084-2012, Scopus Author ID: 21333316900

Августинovich Александра Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7218>, SPIN: 2952-6119, AuthorID: 558788

Спирина Людмила Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация; заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, SPIN: 1336-8363, AuthorID: 441893, ResearcherID: A-7760-2012, Scopus Author ID: 36960462500

Ковалева Ирина Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация; ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2964-9041>, SPIN: 9737-7086, AuthorID: 1076520, Scopus Author ID: 57215197522

Зиннурова Алина Борисовна – студент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1126-5890>

Белова Виктория Андреевна – студент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9820-9636>, AuthorID: 600452

Вклад авторов:

Азовский Д. И. – анализ результатов;

Афанасьев С. Г. – формулировка цели исследования;

Августинovich А. В. – научное редактирование; клиническое сопровождение исследования;

Спирина Л. В. – написание статьи;

Ковалева И. В. – дизайн исследования;

Зиннурова А. Б. – формирование групп пациентов;

Белова В. А. – участие в исследовании.

Сравнительная характеристика ортотопической и гетеротопической моделей *in vivo* рака молочной железы человека

И. С. Ляшенко, М. В. Романова, А. С. Гончарова[✉], Д. В. Ходакова, А. В. Галина, С. В. Гурова, С. Ю. Филиппова, Ю. С. Шатова

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

✉ fateyeva_a_s@list.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка приживления и динамики роста ксенографтов рака молочной железы (РМЖ) при ортотопической и подкожной инъекции с использованием различных типов биологического материала, а также разработка адекватной модели РМЖ для дальнейших исследований.

Материалы и методы. Использовали дезагрегированный фрагмент опухоли, полученной от пациентки, паспортизированной клеточную линию РМЖ BT20 – карцинома молочной железы человека; первичную клеточную линию карциномы молочной железы человека. В качестве животных-реципиентов использовали самок иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude в количестве 36 голов. В работе были разработаны подкожные и ортотопические модели РМЖ. Наблюдали рост опухоли в течение 28 суток с момента инъекции и осуществляли замеры опухолевых узлов 2 раза в неделю до конца эксперимента. Результаты оценивали с использованием медианы и процентилей. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты. В ходе данной работы была определена динамика роста опухолевых узлов при инъекции в различные сайты. Наиболее успешной, при подкожной инъекции, являлась инъекция опухолевых клеток, паспортизированной линии BT20. На момент окончания эксперимента медиана опухолевых узлов данной группы составила 100,32 мм³. При анализе динамики роста опухоли при ортотопической инъекции опухолевого материала было выявлено, что в медиана объема опухолевых узлов в группе с паспортизированной культурой клеток BT20 и первичной культурой клеток достигала сходных значений – 149,22 и 148,25 мм³. Было выявлено, что как при инъекции клеточных линий, так и клеточной суспензии опухолевые узлы достигали значимо большего объема при ортотопической инъекции.

Заключение. Нами была получена опухолевая модель РМЖ при различных способах имплантации материала и с возможностью дальнейшего использования при тестировании новых фармакологических субстанций.

Ключевые слова: рак молочной железы, ксенографт, Balb/c Nude, карцинома, BT20, первичная опухоль, клеточная линия

Для цитирования: Ляшенко И. С., Романова М. В., Гончарова А. С., Ходакова Д. В., Галина А. В., Гурова С. В., Филиппова С. Ю., Шатова Ю. С. Оценка приживления и динамики роста ортотопической и гетеротопической *in vivo* модели рака молочной железы человека. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 25-33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-3>, <https://elibrary.ru/kcljwh>

Для корреспонденции: Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующий испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: fateyeva_a_s@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424

Scopus Author ID: 57215862139

Соблюдение этических стандартов: все манипуляции в ходе эксперимента были выполнены с соблюдением этических принципов, установленных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.). Протокол исследования № 19/123 от 3.08.2021 г. был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Пациенткой было предоставлено письменное согласие на передачу биологического материала

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

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

Статья поступила в редакцию 08.09.2023; одобрена после рецензирования 10.02.2024; принята к публикации 27.02.2024

© Ляшенко И. С., Романова М. В., Гончарова А. С., Ходакова Д. В., Галина А. В., Гурова С. В., Филиппова С. Ю., Шатова Ю. С., 2024

Evaluation of engraftment and growth dynamics of orthotopic and heterotopic *in vivo* models of human breast cancer

I. S. Lyashenko, M. V. Romanova, A. S. Goncharova[✉], D. V. Khodakova, A. V. Galina, S. V. Gurova, S. Yu. Filippova, Yu. S. Shatova

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

✉ fateyeva_a_s@list.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. This work was to assess the engraftment and growth dynamics of breast cancer xenografts during orthotopic and subcutaneous injection using various types of biological material, as well as to develop an adequate model of breast cancer for further research.

Materials and methods. We used a disaggregated fragment of a tumor obtained from the patient, a certified breast cancer cell line VT20 – human breast carcinoma; a primary human breast carcinoma cell line. Female immunodeficient mice of the Balb/c Nude line in the amount of 36 animals were used as recipient animals. The subcutaneous and orthotopic models of breast cancer were developed in this project. Tumor growth was observed for 28 days from the moment of injection and tumor nodes were measured 2 times a week until the end of the experiment. Results were assessed using medians and percentiles. The nonparametric Mann-Whitney test was used to assess the significance of differences.

Results. The dynamics of the growth of tumor cells when injected into various sites was determined in the process of this work. The most successful in terms of a subcutaneous injection was the injection of tumor cells of the certified VT20 line. By the end of the experiment, the median tumor node of this group was 100.32 mm³. The analysis revealed tumor dynamics with orthotopic injection of tumor material, and the median volume of the tumor node in the group with the passport culture cell VT20 and the primary culture cell reached the same value – 149.22 and 148.25. mm³. It was found that both the cell line and the cell suspension were injected into tumor nodes that reached a significantly larger volume when injected orthotopically.

Conclusion. We have obtained a tumor model of breast cancer using various methods of material implantation and with the possibility of further use in testing new pharmacological substances.

Keywords: breast cancer, xenograft, Balb/c Nude, carcinoma, VT20, primary tumor, cell line

For citation: Lyashenko I. S., Romanova M. V., Goncharova A. S., Khodakova D. V., Galina A. V., Gurova S. V., Filippova S. Yu., Shatova Yu. S. Evaluation of engraftment and growth dynamics of orthotopic and heterotopic *in vivo* models of human breast cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 25-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-3>, <https://elibrary.ru/kcljwh>

For correspondence: Anna S. Goncharova – Cand. Sci. (Biol.), head of 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: fateyeva_a_s@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424

Scopus Author ID: 57215862139

Compliance with ethical standards: All manipulations during the experiment were performed in compliance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS No. 123, Strasbourg, March 18, 1986). Study Protocol No. 19/123 dated 08/3/2021 was approved by the local Ethical committee National Medical Research Centre for Oncology. The patient provided written consent for the transfer of biological material

Funding: this work was not funded

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

The article was submitted 08.09.2023; approved after reviewing 10.02.2024; accepted for publication 27.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. Так в 2022 г. в России было зарегистрировано около 68 тысяч новых случаев данного заболевания [1]. Согласно общемировой статистике заболеваемость РМЖ составляет 11,6 % всех случаев рака, и около 626 000 случаев смерти от РМЖ, что составило 6,6 % зарегистрированных смертей [2]. Кроме того, данное заболевание является в высокой степени гетерогенным и подразделяется на 4 различных молекулярных подтипа, различающихся по геномике опухоли и типу клеток, из которых инициируется опухоль. Так к этим подтипам относят люминальный А, люминальный В, Her2-положительный и тройной негативный РМЖ [3]. Для изучения различных подтипов учеными используются несколько видов модельных систем: *in silico*, *in vitro* и *in vivo* [4]. Каждый из данных методов обладает рядом преимуществ и недостатков. При помощи модельной системы *in silico* учеными ведется поиск потенциальных антигенов-мишеней, анализ транскриптомных данных [5], анализ связи генотипа с фенотипом для поиска гена в качестве перспективной мишени для терапии, а также поиск прямо или косвенно связанных генов, выбранных в качестве альтернативы найденной мишени [6] и компьютерное прогнозирование комплементарности области связывания между лекарственным средством и терапевтической мишенью против РМЖ [7]. При использовании системы *in vitro* исследователи анализируют механизмы резистентности опухолевых клеток к препаратам, оценивают влияние новых фармакологических субстанций на жизнеспособность опухолевых клеток [8], исследуют механизмы органотоксичности препаратов [9] и многое другое. В настоящее время также актуальна разработка опухолевых моделей РМЖ *in vivo* с целью исследования биомаркеров чувствительности опухоли к препаратам, изучения новых схем лечения, исследования развития опухоли в организме [10].

Цель исследования: оценка приживления и динамики роста ксенографтов РМЖ при ортотопической и подкожной имплантации с использованием различных типов биологического материала, а также разработка адекватной модели РМЖ для дальнейших исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опухолевый материал

Для данной работы использовали дезагрегированный фрагмент опухоли, полученной от пациентки Е. 75 лет, с диагностированным раком молочной железы cT4N2Mo St IIIB, паспортизированную клеточную линию РМЖ BT20 – карцинома молочной железы человека; первичную клеточную линию карциномы молочной железы человека. Пациенткой было предоставлено письменное согласие на передачу биологического материала.

Клеточные линии культивировали в питательной среде RPMI-1640 с добавлением фетальной бычьей сыворотки (FBS), в CO₂ инкубаторе при температуре 37 °C и 5 % содержании углекислого газа. Для получения первичной линии фрагмент опухоли, полученной от пациента, помещали в питательную среду с добавлением гентамицина (10 %), после чего обрабатывали этиловым спиртом (70 %). Фрагмент измельчали, центрифугировали 2 мин. при 3000 об./мин., после обрабатывали раствором коллагеназы. Культивировали полученную суспензию в CO₂ инкубаторе, после процеживали и центрифугировали клетки 2 мин. при 3000 об./мин. Далее промывали суспензию стерильным DMEM с 5 % FBS, переносили во флакон T25 в 5 мл среды DMEM + 10 % FBS. и культивировали клетки описанным выше методом. Для получения суспензии клеток из ксенографта фрагмент опухолевой ткани, полученной от пациентки, промывали в питательной среде с антибиотиком (гентамицин), очищали от фрагментов некроза, соединительной ткани и сосудов. После очищения опухолевый фрагмент измельчали в системе для дезагрегации тканей с использованием автоматизированной системы BD Medimachine (BD, USA), добавляя 1 мл питательной среды RPMI-1640. После измельчения опухолевой ткани отбирали полученную суспензию и фильтровали через нейлоновые фильтры с диаметром ячейки 70 мкм и вводили полученную суспензию клеток РМЖ в питательной среде экспериментальным животным.

Животные-реципиенты

В качестве животных-реципиентов использовали самок мышей линии Balb/c Nude в количестве 36 голов, весом 20–22 гр., возрастом 4 недели, приобретенные в НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН. Животные содержались в SPF-условиях испытательного лабораторного центра ФГБУ

«НМИЦ онкологии» Минздрава России, в индивидуально вентилируемых клетках при температуре 21–23 °С, со свободным доступом к воде и корму. Животные были разделены на 6 групп по 6 мышей в каждой. В группе 1 были животные с подкожной инъекцией дезагрегированного фрагмента опухоли; группа 2 – подкожная инъекция культуры клеток BT20; группа 3 – подкожная инъекция первичной клеточной культуры клеток; группа 4 – ортотопическая инъекция дезагрегированного фрагмента опухоли; группа 5 – ортотопическая инъекция культуры клеток BT20; группа 6 – ортотопическая инъекция первичной клеточной культурой клеток.

Все манипуляции в ходе эксперимента были выполнены с соблюдением этических принципов, установленных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г). Протокол исследования № 19/123 от 3.08.2021 года был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Разработка модели РМЖ

Для создания подкожной опухолевой модели на боку животного делали кожную складку, в которую вводили 0,3 мл клеточной суспензии в питательной среде RPMI-1640.

Для создания ортотопической модели животных вводили наркоз с использованием двухэтапной анестезии: премедикация ксилазином (20 мг/кг) и наркотизация зоветилом (50 мг/кг). Наркотизированным животным вводили в жировую ткань молочной железы суспензию опухолевых клеток в объеме 0,2 мл в питательной среде RPMI-1640. Каждому животному вводили 3×10^7 клеток.

Наблюдал рост опухоли в течение 28 суток с момента инъекции и осуществляли замеры опухолевых узлов 2 раза в неделю до конца эксперимента. Объем опухолевых узлов вычисляли по формуле:

$$V = (L \cdot W \cdot H) / 6 \cdot \pi, \text{ где}$$

V – объем опухолевого узла; L – длина опухолевого узла; W – ширина опухолевого узла; H – высота опухолевого узла.

По истечении 28 суток животных эвтаназировали в CO₂ камере.

Статистический анализ результатов

Для анализа полученных результатов использовали пакет программ Microsoft 10, и Statistica 10. Для проверки на нормальность полученной выборки данных использовали критерий Шапиро-Уилка.

Результаты оценивали с использованием медианы и процентилей. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе данной работы была определена динамика роста опухолевых узлов при различном месте инъекции. При подкожной инъекции наиболее успешной являлась инъекция опухолевых клеток паспортизированной линии BT20. На момент окончания эксперимента медиана опухолевых узлов данной группы составила 100,32 [91,15; 113,99] мм³. Рост опухолевых узлов отмечали у 5 животных в группе (83,33 %). В группе с подкожной инъекцией первичной культуры опухолевых клеток на 28 день эксперимента медиана опухолевых узлов составила 88,79 [86,60; 90,86] мм³, что на 11,49 % меньше, чем в группе с введением паспортизированной культуры. Наблюдал образование опухолевых узлов у 5 животных (83,33 %). Наименьшая динамика роста отмечалась в группе с дезагрегированной опухолью, где медиана опухолевого узла составила 41,28 [32,96; 44,73] мм³, что на 58 % меньше, чем в группе с паспортизированной культурой клеток. Опухолевые узлы наблюдали у 4 животных в группе (66,67 %). Данные о динамике роста подкожных опухолевых узлов представлены на рис. 1.

При ортотопической инъекции опухолевого материала было выявлено, что в данном варианте роста медиана объема опухолевых узлов в группе с паспортизированной культурой клеток BT20 и первичной культурой клеток достигала сходных значений – 149,22 [145,43; 153,58] и 148,25 [144,09; 149,81] мм³. При данной имплантации рост опухолевых узлов наблюдали у всех 6 животных в группах (100 %). В группе с инъекцией дезагрегированной опухоли медиана объема опухолевых узлов на 28 сутки эксперимента составила 73,24 [70,11; 78,19] мм³, а наличие опухолевых узлов наблюдали у 4 животных в группе (66,67 %). Данные о динамике роста ортотопических опухолевых узлов представлены на рис. 2.

При сравнительном анализе динамики роста опухолевых узлов при подкожном и ортотопическом варианте инъекцией опухолевых клеток было выявлено, что как опухолевых линий, так и полученная суспензия клеток достигали значимо большего

объема при ортотопической инъекции. Данные о сравнительном анализе роста опухолевых узлов представлены на рис. 3.

При анализе полученных результатов было выявлено, что при ортотопической инъекции опухолевых клеток отмечали значимо большую скорость роста, чем при подкожной инъекции. При анализе различных литературных данных нами также было подтверждено, что для более быстрого роста и достижения большего объема опухолевого узла рекомендовано осуществлять ортотопическую имплантацию [11, 12]. При оценке особенностей роста ксенографтов в одной из работ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России был проведен анализ роста кардиоэзофагеального рака человека на мышиных моделях [12]. В работе Кита С. О. и соавт. (2020 г.), так же как и в нашей работе, было выявлено существенное влияние места имплантации на динамику роста опухолевого узла и шанс приживляемости ксенографта, что, вероятно, связано с воздействием среды, окружающей опухолевый узел [12]. В исследованиях Зибирова Р. Ф. и Мозерова С. А. (2018 г.), Чен С. и соавт. (2023 г.) было показано, что микроокружение опухоли через сигнальные молекулы способствует успешному приживлению опухолевого фрагмента, росту опу-

холевого узла, инициированию неоваскуляции и формированию метастазов [13, 14]. Данное микроокружение представлено стромой с клетками различного типа, к таким клеткам относят опухолеассоциированные фибробласты – в исследовании Чжан Я. и соавт. (2023 г.) показано, что данные клетки активируются за счет таких факторов микроокружения, как TGF- β , моноцитарный хемотаксический протеин-1, фактор роста фибробластов; продуцируют такие сигнальные белки, как фактор роста гепатоцитов, инсулиноподобный фактор роста-1, стимулирующие пролиферацию опухолевых клеток [15]. Кроме того, в исследованиях Пастушенко Е. и соавт. (2018 г.) и Кубурич Н. А. и соавт. (2023 г.) было продемонстрировано влияние опухолеассоциированных фибробластов на индукцию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) путем секреции TGF- β , который активирует гены, кодирующие белки, необходимые для мезенхимальных функций клеток (виментин, N-кадгерин, фибронектин-1) и подавляет экспрессию белков, важных для эпителиального фенотипа (Е-кадгерин, цитокератины и ламины) [16, 17]. К микроокружению опухоли также относят Т- и В-лимфоциты: в работе Зибирова Р. Ф. и Мозерова С. А. (2018 г.) было выявлено высокое содержание интерлейкина-10

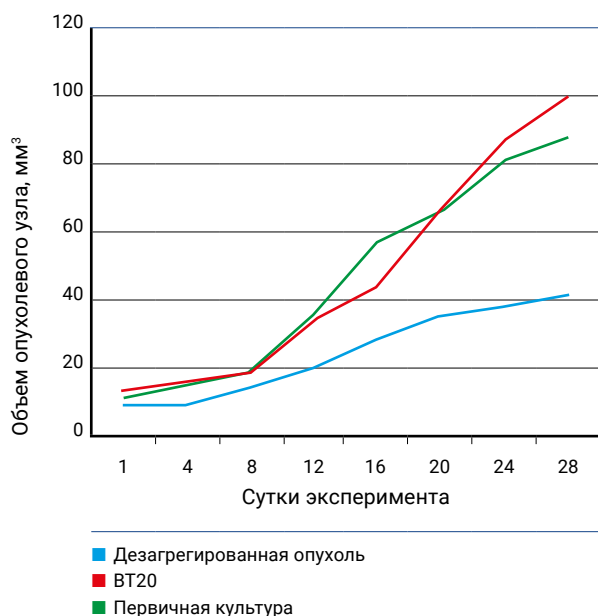


Рис. 1. Динамика роста подкожных опухолевых узлов РМЖ в группе с дезагрегированной опухолью, с инъекцией BT20, с инъекцией первичной культурой
 Примечание: данные представлены в виде медианы

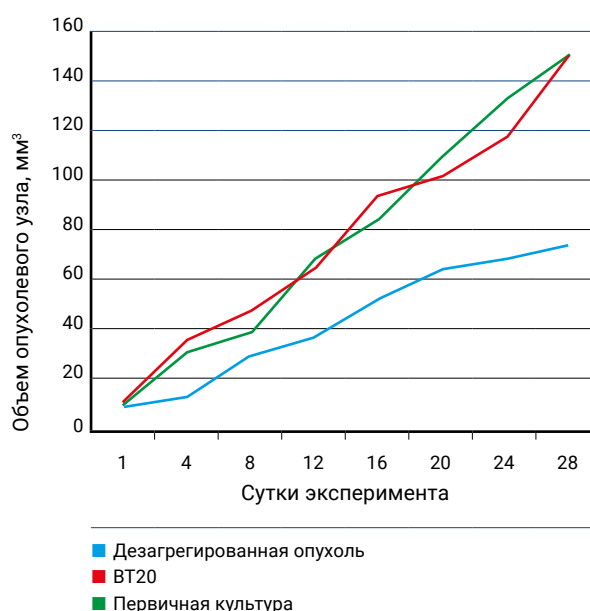
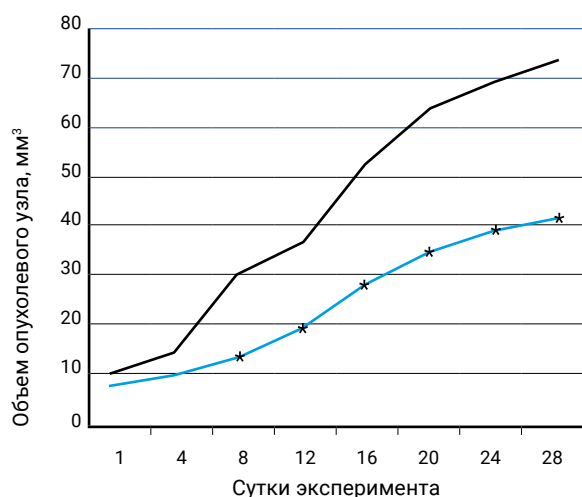


Рис. 2. Динамика роста ортотопических опухолевых узлов РМЖ в группе с дезагрегированной опухолью, с инъекцией BT20, с инъекцией первичной культурой.
 Примечание: данные представлены в виде медианы

(ИЛ-10), продуцируемого опухолевыми клетками и способствующего угнетению цитотоксической активности Т-лимфоцитов, что способствует выживанию опухолевых клеток в организме [13]. Данные о влиянии В-лимфоцитов на патогенез опухоли неоднозначны – в работе Цинь Ю. и соавт. (2021 г.) показано, что инфильтрация опухоли В-лимфоцита-

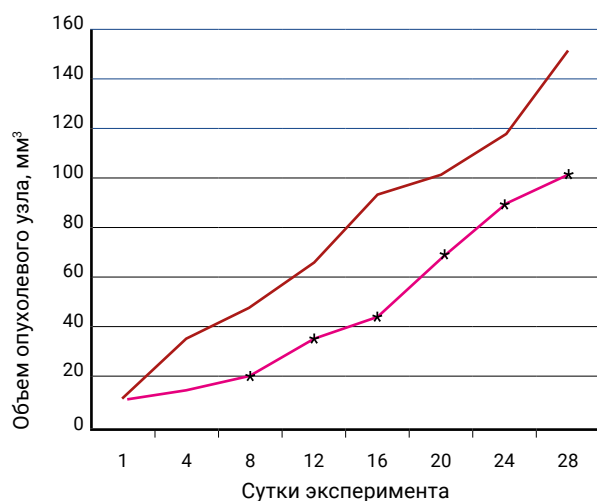
ми является положительным прогностическим маркером. Такие клетки выполняют антигенпрезентирующую функцию и экспрессируют молекулы CD80, CD86, активируя CD4+ и CD8+ Т-клетки [18]. Однако в исследовании Линднера С. и соавт. (2013 г.) было показано, что регуляторные В-клетки секретируют интерлейкин-10, интерлейкин-35, интерлейкин-6, TGF- β , способствуя иммуносупрессии противоопухолевой реакции [19]. Также одними из основных клеток микроокружения опухоли считаются тучные клетки, активирующие ангиогенез через гистамин, гепарин, основной фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов, TGF- β [13]. В работе Лю С. и соавт. (2023 г.), несмотря на различные противоречивые данные, показано протуморогенное влияние тучных клеток при злокачественных образованиях различных нозологий [20]. Таким образом, ортотопическая имплантация опухолевых клеток в организм экспериментального животного способствует развитию соответствующего ответа микроокружения, которое, согласно проанализированным литературным и экспериментальным данным, способствует более успешному приживлению и росту ксенографта.

В нашей работе мы также проводили анализ влияния типа перевиваемого материала на его приживляемость и рост в организме реципиента.



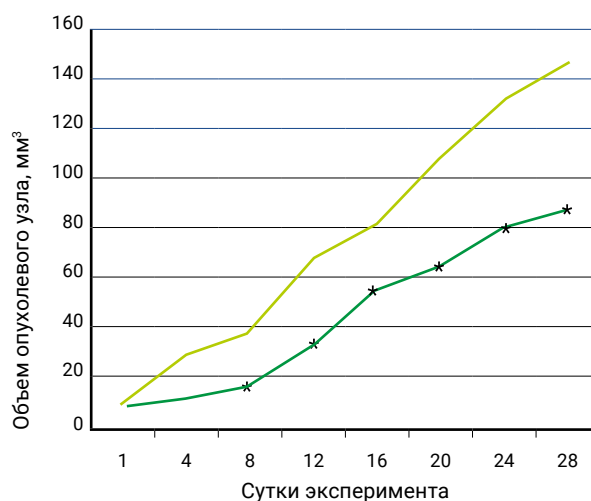
А

■ Дезагрегированная опухоль (подкожно)
■ Дезагрегированная опухоль (ортотопически)



Б

■ BT20 (подкожно)
■ BT20 (ортотопически)



В

■ Первичная культура (подкожно)
■ Первичная культура (ортотопически)

Рис. 3. Сравнение динамики роста групп с дезагрегированной опухолью, с инъекцией BT20, с инъекцией первичной культурой при подкожном и ортотопическом способах инъекции

Примечание: данные представлены в виде медианы, * – статистически значимые различия между группами по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$)

В ходе работы мы отмечали наиболее активный рост и больший успех приживляемости трансплантата паспортизированной клеточной линии BT20, однако первичная клеточная линия, сформированная в нашем учреждении, также демонстрировала близкий к паспортизированной культуре результат. Наименьшей динамикой роста и процентом приживляемости обладала дезагрегированная опухоль, полученная от пациентки. Анализируя литературные данные по теме, мы отмечали необходимость межклеточной коммуникации для развития физиологических и патологических процессов [21]. В лабораторной практике существует несколько способов получения суспензии опухолевых клеток: ферментативная, химическая и механическая [22]. Для ферментативной диссоциации зачастую используют такие протеолитические ферменты, как папаин, трипсин, проназа, эластаза и гиалуронидаза [23]. В исследовании Яник К. и соавт. (2016 г.) для получения суспензии опухолевых клеток РМЖ была использована ферментативная смесь, включавшая в себя коллагеназу, раствор диспазы и ДНКазы [24]. Однако, согласно исследованию Нишиката Т. с соавт. (2013 г.), наиболее эффективным способом ферментативной диссоциации в отношении опухоли молочной железы являлось применение диспазы II [25]. При химической диссоциации необходимо добиться вымывания из клеток катионов кальция и магния ввиду их немаловажной роли в поддержании целостности клеточной поверхности [26]. В исследовании Дамм Г. с соавт. (2019 г.) для химической диссоциации использовали этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), которая способствует удалению катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} и приводит к уменьшению межклеточных взаимодействий. Также в их работе описано использование гипертонических растворов сахарозы, мальтозы и лактозы для нарушения щелевых контактов между клетками [27]. Механическая диссоциация опухолевой ткани является простым и эффективным методом получения клеточной суспензии, заключающимся в измельчении полученного образца ножницами, гомогенизации и фильтрации полученной суспензии [23]. Так, в ра-

боте Крбала Л. и соавт. (2017 г.), при использовании механического способа диссоциации, удалось сформировать первичную клеточную линию колоректального рака человека, полученную от первичной опухоли эффективностью 39,4 %, а клеточная линия, выделенная из соответствующих метастазов в лимфатических узлах, обладала эффективностью до 70 % [22]. Однако многие исследователи считают, что механическая диссоциация является более травмирующей для клеток, чем другие способы, и приводит к значительной их гибели, что не подходит для получения опухолевых клеток [28–30].

На основании различных литературных данных можно предположить, что использование в нашей работе методов ферментативной или химической диссоциации в отношении первичной опухоли могло бы способствовать более успешному приживлению образцов и большей динамике роста полученных ксенографтов, чем при механическом измельчении образца. Определение эффективного способа разработки опухолевой модели РМЖ человека является необходимым для проведения нами дальнейших исследований природы течения данного заболевания, а также оценки эффективности новых методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы была проведена оценка динамики роста ортотопической и гетеротопической *in vivo* модели рака молочной железы. При ортотопической инъекции опухолевого материала наблюдали более высокий процент приживляемости (66,67 %; 100 %). Кроме того, полученная нами в ходе данной работы первичная линия РМЖ обладала близкой к паспортизированной культуре динамикой роста опухолевых узлов, что дает основания использовать данную линию в дальнейших исследованиях. В заключение можно отметить, что нами была разработана адекватная опухолевая модель РМЖ при различных способах имплантации материала и с возможностью дальнейшего использования при исследовании механизмов канцерогенеза и тестировании новых фармакологических субстанций.

Список источников

1. Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>, EDN: PESHHL

2. Zeng L, Li W, Chen CS. Breast cancer animal models and applications. *Zool Res.* 2020 Sep 18;41(5):477–494. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2020.095>
3. Lee RS, Sad K, Fawwal DV, Spangle JM. Emerging Role of Epigenetic Modifiers in Breast Cancer Pathogenesis and Therapeutic Response. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 7;15(15):4005. <https://doi.org/10.3390/cancers15154005>
4. Rajagopal K, Kalusalingam A, Bharathidasan AR, Sivaprakash A, Shanmugam K, Sundaramoorthy M, et al. In Silico Drug Design of Anti-Breast Cancer Agents. *Molecules.* 2023 May 18;28(10):4175. <https://doi.org/10.3390/molecules28104175>
5. Chan J, Wang X, Turner JA, Baldwin NE, Gu J. Breaking the paradigm: Dr Insight empowers signature-free, enhanced drug repurposing. *Bioinformatics.* 2019 Aug 15;35(16):2818–2826. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz006>
6. Ma J, Wang J, Ghorai LS, Men X, Haibe-Kains B, Dai P. A Comparative Study of Cluster Detection Algorithms in Protein-Protein Interaction for Drug Target Discovery and Drug Repurposing. *Front Pharmacol.* 2019;10:109. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00109>
7. Zhou H, Liu H, Yu Y, Yuan X, Xiao L. Informatics on Drug Repurposing for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1933–1943. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S417563>
8. Centonze M, Di Conza G, Lahn M, Fabregat I, Dituri F, Gigante I, et al. Autotaxin inhibitor IOA-289 reduces gastrointestinal cancer progression in preclinical models. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023 Aug 8;42(1):197. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02780-4>
9. Gao X, Yourick JJ, Sprando RL. Toxicological applications of human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells: an updated review. *J Toxicol Sci.* 2023;48(8):441–456. <https://doi.org/10.2131/jts.48.441>
10. Pellegrino B, Herencia-Ropero A, Llop-Guevara A, Pedretti F, Moles-Fernández A, Viaplana C, et al. Preclinical In Vivo Validation of the RAD51 Test for Identification of Homologous Recombination-Deficient Tumors and Patient Stratification. *Cancer Res.* 2022 Apr 15;82(8):1646–1657. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2409>
11. Singhal SS, Garg R, Mohanty A, Garg P, Ramisetty SK, Mirzapioazova T, et al. Recent Advancement in Breast Cancer Research: Insights from Model Organisms-Mouse Models to Zebrafish. *Cancers (Basel).* 2023 May 29;15(11):2961. <https://doi.org/10.3390/cancers15112961>
12. Кит С. О., Максимов А. Ю., Гончарова А. С., Колесников Е. Н., Санамянц С. В., Кациева Т. Б. и др. Особенности роста пациентоподобных подкожных и ортотопических ксенографтов кардиоэзофагеального рака человека на иммунодефицитных мышцах. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(2):90. <https://doi.org/10.17513/spno.29573>, EDN: OWIDSM
13. Зибиров П. 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>
14. Chen S, Du Y, Guan XY, Yan Q. The current status of tumor microenvironment and cancer stem cells in sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2023;13:1204513. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1204513>
15. Zhang Y, Lv N, Li M, Liu M, Wu C. Cancer-associated fibroblasts: tumor defenders in radiation therapy. *Cell Death Dis.* 2023 Aug 22;14(8):541. doi.org/10.1038/s41419-023-06060-z
16. Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, Fioramonti M, Revenco T, Boumahdi S, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature.* 2018 Apr;556(7702):463–438. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0040-3>
17. Kuburich NA, Sabapathy T, Demestichas BR, Maddela JJ, den Hollander P, Mani SA. Proactive and reactive roles of TGF- β in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2023 Oct;95:120–139. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.08.002>
18. Qin Y, Peng F, Ai L, Mu S, Li Y, Yang C, et al. Tumor-infiltrating B cells as a favorable prognostic biomarker in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2021 Jun 12;21(1):310. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02004-9>
19. 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>
20. Liu X, Li X, Wei H, Liu Y, Li N. Mast cells in colorectal cancer tumour progression, angiogenesis, and lymphangiogenesis. *Front Immunol.* 2023;14:1209056. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1209056>
21. Nail HM, Chiu CC, Leung CH, Ahmed MMM, Wang HMD. Exosomal miRNA-mediated intercellular communications and immunomodulatory effects in tumor microenvironments. *J Biomed Sci.* 2023 Aug 21;30(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00964-w>
22. Krbal L, Soukup J, Stanislav J, Hanusova V. Derivation and basic characterization of colorectal carcinoma primary cell lines. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017 Dec;161(4):360–368. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.040>

23. Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В. и др. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3397. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>
24. Janik K, Popeda M, Peciak J, Rosiak K, Smolarz M, Treda C, et al. Efficient and simple approach to in vitro culture of primary epithelial cancer cells. Biosci Rep. 2016 Dec;36(6):e00423. <https://doi.org/10.1042/BSR20160208>
25. Nishikata T, Ishikawa M, Matsuyama T, Takamatsu K, Fukuhara T, Konishi Y. Primary culture of breast cancer: a model system for epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells. Anticancer Res. 2013 Jul;33(7):2867–2873.
26. Charni-Natan M, Goldstein I. Protocol for Primary Mouse Hepatocyte Isolation. STAR Protoc. 2020 Sep 18;1(2):100086. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2020.100086>
27. Damm G, Schicht G, Zimmermann A, Rennert C, Fischer N, Kießig M, et al. Effect of glucose and insulin supplementation on the isolation of primary human hepatocytes. EXCLI J. 2019;18:1071–1091. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1782>
28. Skarkova V, Krupova M, Vitovcova B, Skarka A, Kasparova P, Krupa P, et al. The Evaluation of Glioblastoma Cell Dissociation and Its Influence on Its Behavior. Int J Mol Sci. 2019 Sep 18;20(18):4630. <https://doi.org/10.3390/ijms20184630>
29. Kapałczyńska M, Kolenda T, Przybyła W, Zajączkowska M, Teresiak A, Filas V, et al. 2D and 3D cell cultures – a comparison of different types of cancer cell cultures. Arch Med Sci. 2018 Jun;14(4):910–919. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63743>
30. Long Y, Xie B, Shen HC, Wen D. Translation Potential and Challenges of In Vitro and Murine Models in Cancer Clinic. Cells. 2022 Nov 30;11(23):3868. <https://doi.org/10.3390/cells11233868>

Информация об авторах:

Ляшенко Инна Сергеевна – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
SPIN: 5074-2896, AuthorID: 1165761

Романова Мария Вадимовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>, SPIN: 5148-0830, AuthorID: 1032029, Scopus Author ID: 57217235360

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

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

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

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

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843

Шатова Юлиана Сергеевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376

Вклад авторов:

Ляшенко И. С. – проведение эксперимента;
Романова М. В. – написание исходного текста;
Гончарова А. С. – формулирование концепции исследования;
Ходакова Д. В. – поиск литературных источников;
Галина А. В. – анализ полученных экспериментальных данных;
Гурова С. В. – итоговые выводы;
Филиппова С. Ю. – проведение эксперимента;
Шатова Ю. С. – научное руководство.

Метастатическое поражение матки, маточных труб и яичников при недифференцированной плеоморфной саркоме левой большеберцовой кости (клинический случай)

О. И. Кит, Е. В. Вереникина, А. П. Меньшенина, Л. Ю. Владимирова, Е. А. Калабанова[✉],
Т. О. Лаптева, А. А. Барашев, К. С. Еремин, А. Ю. Арджа

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

✉ alenakalabanova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Недифференцированная плеоморфная саркома костей относится к группе редко встречающихся опухолей. Несмотря на проводимое лечение, у 30–40 % пациентов с остеосаркомами заболевание прогрессирует. Основным путем метастазирования сарком костной ткани является гематогенный, реже наблюдается лимфогенное метастазирование. Как правило, вторичные метастатические изменения возникают в легких. Реже наблюдается вторичное поражение костей скелета, головного мозга. Метастатическое поражение матки, маточных труб и яичников при злокачественной недифференцированной плеоморфной саркоме является крайне редким. В связи с чем нам представилось интересным описать клинический случай такого редкого метастатического поражения. У пациентки К. по поводу недифференцированной плеоморфной саркомы левой большеберцовой кости в 2019 г. выполнена ампутация левой конечности на уровне нижней трети бедра, проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии. Через 20 месяцев после завершения комплексного лечения первичной опухоли появились жалобы на боли внизу живота, повышение температуры тела до 37,8 °C в вечернее время. По результатам дообследования в малом тазу выявлено объемное, многоузловое, солидное образование сливного характера, общими размерами до 11 см, в заднем своде выявлено полостное образование до 5 см. Выполнена трепан-биопсия образования в проекции правого яичника. Морфологическая картина в объеме трепан-биоптатов характерна для саркомы веретеноклеточного строения. Наиболее вероятен метастаз недифференцированной плеоморфной саркомы кости (злокачественной фиброзной гистиоцитомы). В связи с метастатическим поражением матки, маточных труб, яичников, большого сальника, брыжейки и серозной оболочки петель толстой кишки, брюшины мочевого пузыря выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления дистального отдела сигмовидной кишки, ректосигмоидного, верхне-ампулярного отделов прямой кишки, матки с маточными трубами и яичниками, аппендиксом. При проведении иммуногистохимического исследования послеоперационного материала выявлено, что иммунофенотип опухолевых клеток подтверждает морфологическую картину, характерную для недифференцированной плеоморфной саркомы кости. Далее пациентке назначена противоопухолевая лекарственная терапия. Данный клинический случай демонстрирует редкое, нетипичное метастазирование недифференцированной плеоморфной саркомы кости, что позволяет расширить знания о течении злокачественных заболеваний этой локализации.

Ключевые слова: недифференцированная плеоморфная саркома костей, метастазирование в матку, маточные трубы и яичники, хирургическое лечение метастатического поражения, иммуногистохимический анализ

Для цитирования: Кит О. И., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П., Владимирова Л. Ю., Калабанова Е. А., Лаптева Т. О., Барашев А. А., Еремин К. С., Арджа А. Ю. Метастатическое поражение матки, маточных труб и яичников при недифференцированной плеоморфной саркоме левой большеберцовой кости (клинический случай). Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 34-41.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-4>, <https://elibrary.ru/cuvqal>

Для корреспонденции: Калабанова Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: alenakalabanova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>
SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992
ResearcherID: V-2943-2019
Scopus Author ID: 57046062200

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 26 от 11.09.2023 г.). Информированное согласие получено от участника исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Кит О. И. является членом редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 17.03.2023; одобрена после рецензирования 01.12.2023; принята к публикации 27.02.2024

© Кит О. И., Вереникина Е. В., Меньшенина А. П., Владимирова Л. Ю., Калабанова Е. А., Лаптева Т. О., Барашев А. А., Еремин К. С., Арджа А. Ю., 2024

Metastatic lesions of the uterus, fallopian tubes and ovaries in undifferentiated pleomorphic sarcoma of the left tibia (clinical case)

O. I. Kit, E. V. Verenikina, A. P. Menshenina, L. Yu. Vladimirova, E. A. Kalabanova✉, T. O. Lapteva, A. A. Barashev, K. S. Eremin, A. Yu. Ardzha

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

ABSTRACT

Undifferentiated pleomorphic osteosarcoma belongs to the group of rarely occurring tumors. Despite the treatment, the disease progresses in 30–40 % of patients with osteosarcomas. The main route of metastasis of bone tissue sarcomas is hematogenous, while lymphogenic spread is observed less frequently. As a rule, secondary metastatic changes occur in the lungs. Less often there is a secondary lesion of the bones of the skeleton and brain. Metastatic lesion of uterus, fallopian tubes and ovaries in malignant undifferentiated pleomorphic sarcoma is extremely rare. Therefore, we found it interesting to describe a clinical case of such a rare metastatic lesion. Patient K. underwent amputation of the left limb at the level of the lower third of the femur for undifferentiated pleomorphic sarcoma of the left tibia in 2019, and 4 courses of adjuvant polychemotherapy were performed. In 20 months after completion of complex treatment of the primary tumor, complaints of lower abdominal pain, increased body temperature up to 37.8 °C in the evenings appeared. According to the results of follow-up examination, a voluminous, multinodular, solid mass of merging character was detected in the pelvis, with total dimensions of up to 11 cm, and a cavitory mass of up to 5 cm was detected in the posterior vault. A trepan-biopsy of the mass in the projection of the right ovary was performed. The morphological picture in the volume of trepan biopsy specimens is characteristic of spindle cell sarcoma. Metastasis of undifferentiated pleomorphic bone sarcoma (malignant fibrous histiocytoma) is most likely. Due to metastatic lesions of the uterus, fallopian tubes, ovaries, omentum, mesentery and serous membrane of the colon loops, peritoneum of the bladder, surgical intervention in the volume of removal of the distal part of the sigmoid colon, rectosigmoid, upper ampullary parts of the rectum, uterus with fallopian tubes and ovaries, appendix was performed. Immunohistochemical study of the postoperative material revealed that the immunophenotype of tumor cells confirmed the morphological picture typical for undifferentiated pleomorphic bone sarcoma. The patient was further prescribed antitumor drug therapy. This clinical case demonstrates a rare, atypical metastasis of undifferentiated pleomorphic osteosarcoma, which allows to expand the knowledge about the flow of malignant diseases of this localization.

Keywords: undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone, metastasis to the uterus, fallopian tubes and ovaries, surgical treatment of metastatic lesions, immunohistochemical analysis

For citation: Kit O. I., Verenikina E. V., Menshenina A. P., Vladimirova L. Yu., Kalabanova E. A., Lapteva T. O., Barashev A. A., Eremin K. S., Ardzha A. Yu. Metastatic lesions of the uterus, fallopian tubes and ovaries in undifferentiated pleomorphic sarcoma of the left tibia (clinical case). South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 34-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-4>, <https://elibrary.ru/cuvqal>

For correspondence: Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the Medical Therapy Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: alenakalabanova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>
SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992
ResearcherID: V-2943-2019
Scopus Author ID: 57046062200

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. The study was approved by the ethics committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 26 dated 09/11/2023. Informed consent was received from all participants of the study)

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Kit O. I. has been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019, however he has no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest

The article was submitted 17.03.2023; approved after reviewing 01.12.2023; accepted for publication 27.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

В 1964 г. злокачественная фиброзная гистиоцитома была впервые описана как самостоятельная нозологическая форма J.O'Brien и A. Stout [1]. Согласно классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения от 2020 г., термин «злокачественная фиброзная гистиоцитома костей» изменен на «недифференцированная плеоморфная саркома костей» [2]. Недифференцированная плеоморфная саркома костей относится к группе редко встречающихся опухолей. Частота колеблется в пределах 0,2–1 % от числа всех злокачественных новообразований. Как правило, костные саркомы диагностируются в возрасте до 35 лет [3]. По данным Е. К. Ларюковой и соавт. (2018), более чем в 70 % случаев поражаются длинные трубчатые кости нижних конечностей, преимущественно те их отделы, которые образуют коленный сустав [4].

Даже несмотря на проводимое лечение, у 30–40 % пациентов с остеосаркомами возникает прогрессирование заболевания, при этом более чем у 80 % из них выявляют метастазы в легких [5]. Обычно костные саркомы метастазируют гематогенным путем (до 90 % случаев), реже наблюдается лимфогенное метастазирование. При гематогенном метастазировании, как правило, поражаются легкие, реже – кости скелета, головной мозг [6]. У пациентов с саркомами костей изолированное метастатическое поражение легких встречается приблизительно в 40 % случаев [7].

Довольно редко наблюдается метастазирование остеосарком в лимфатические узлы, частота метастазов в лимфатические узлы составляет от 4 до 11 % [8]. В клинической практике встречается поражение метастазами как единичных лимфати-

ческих узлов, так и множественных [9]. Помимо поражения регионарных лимфоузлов, возможно участие и отдаленных лимфоузлов. В литературе описаны метастазы остеосаркомы бедренной кости в лимфатических узлах корня легких [10]. Данных о метастатическом поражении матки, маточных труб и яичников при недифференцированной плеоморфной саркоме кости нами не было найдено среди проанализированных литературных источников.

Нам представилось интересным описать редкий случай метастазирования недифференцированной плеоморфной саркомы левой большеберцовой кости в матку, маточные трубы и яичники, с поражением большого сальника, брыжейки и серозной оболочки петель толстой кишки, брюшины мочевого пузыря.

Цель исследования: сообщения о подобных редких случаях метастатического поражения позволяют расширить знания о течении злокачественных новообразований, сформировать оптимальную стратегию лечения пациента в нетипичных клинических ситуациях.

В 2005 г. в возрасте 17 лет пациентка К. обратила внимание на увеличение в объеме левой голени, после проведенного обследования установлен клинический диагноз фиброзная дисплазия костей левой голени. В детском ортопедическом отделении в городе Краснодар выполнена сегментарная резекция малоберцовой кости слева, получено гистологическое заключение – фиброзная дисплазия. В 2006 г. оперирована в ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера» (г. Санкт-Петербург), выполнена резекция очага фиброзной дисплазии левой большеберцовой кости в пределах здоровых тканей, морфологическое заключение – фиброзная дисплазия.

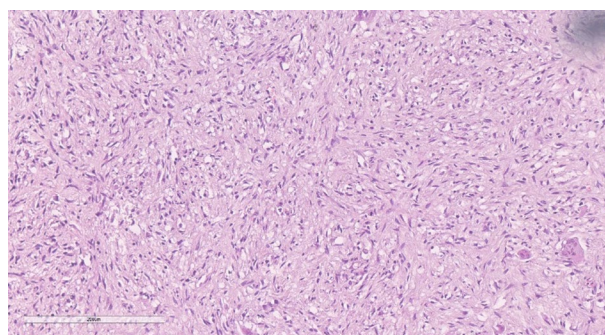


Рис. 1. Трепан-биоптат – картина характерна для веретенчатой саркомы (ув. × 200)

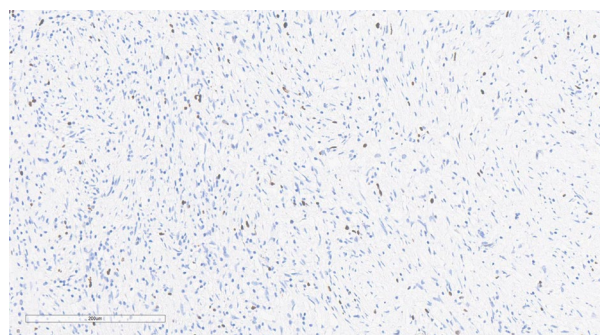


Рис. 2. ИГХ – исследование, 2019 г. (маркер пролиферативной активности Ki67 позитивен в 30 % ядер опухолевых клеток)

При выяснении данных анамнеза установлено, что мать пациентки в период беременности в 1987 г. проживала на территории, находящейся в радиусе менее чем 400 километров от Чернобыльской атомной электростанции.

В 2018 г., когда пациентке было 30 лет, появились жалобы на увеличение в объеме левой голени и боли в данной области. Как известно, основными симптомами первичной недифференцированной плеоморфной саркомы кости являются боли и клинически выявляемое опухолевое образование. Почти у половины больных эти симптомы появляются одновременно [11]. В декабре 2018 г. в ЛПУ города Краснодар проведено дообследование, выявившее патологический очаг в левой большеберцовой кости, выполнена биопсия, получено морфологическое заключение фиброзная дисплазия кости, специального лечения не проводилось. В августе 2019 г. пациентка самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону. Выполнена трепан-биопсия патологического очага левой большеберцовой кости, получено гистологическое заключение – морфологическая картина веретенноклеточной саркомы, дифференцировать с фибросаркомой, недифференцированной плеоморфной саркомой кости (малигнизированной фиброзной гистиоцитомой). С целью определения иммунофенотипа опухолевых клеток рекомендовано иммуногистохимическое исследование (рис. 1).

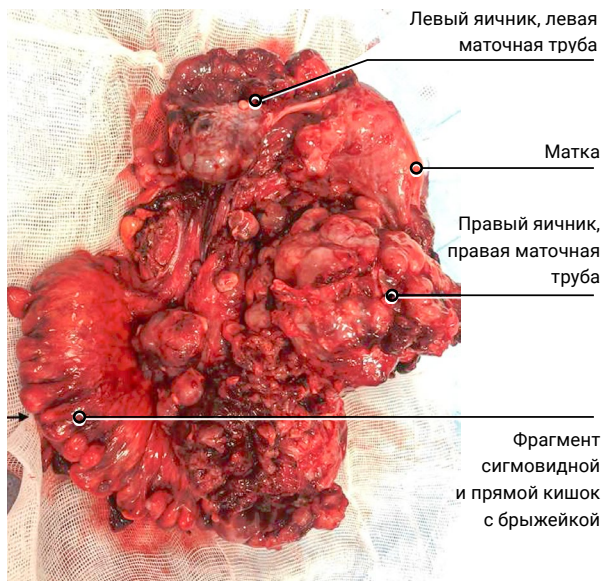


Рис. 3. Вид макропрепарата

По данным иммуногистохимического анализа получено заключение – морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток более всего характерна для недифференцированной плеоморфной саркомы кости (Vimentin +, CD68 +, Ki-67 30 %) (рис. 2).

В сентябре 2019 г. в возрасте 31 года пациентке была выполнена ампутация левой нижней конечности на уровне нижней трети бедра, гистологическое заключение – недифференцированная плеоморфная саркома (злокачественная фиброзная гистиоцитома кости). В адъювантном режиме проведено 2 курса противоопухолевой лекарственной терапии по схеме HD A1 (доксорубин 25 мг/м²/сутки внутривенно в 1–3-й дни (72-часовая непрерывная инфузия) + ифосфамид 2500 мг/м² (+ месна 100 % от дозы ифосфамида) внутривенно в 1–4-й дни + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг подкожно в 5–15-й дни) и 2 курса противоопухолевой лекарственной терапии по схеме HD I (ифосфамид 2000 мг/м² внутривенно в 1–7-й дни (+ месна) + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг подкожно в 8–16-й дни, каждые 3 недели).

Далее пациентка наблюдалась у онколога по месту жительства, признаков прогрессирования не выявлялось. Так по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 03.02.2021 г. патологических изменений не выявлено. В августе 2021 г. пациентка переболела новой коронавирусной инфекцией, после чего появились жалобы на боли внизу живота, повышение температуры тела до 37,8 °C в вечернее время. В сентябре 2021 г. пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, осмотрена онкогинекологом. При гинекологическом осмотре: наружные половые органы сформированы правильно, в зеркалах шейка матки без патологических изменений, отнесена к лону. При вагинальном исследовании матка нормальных размеров, отнесена кпереди, в заднем своде и над телом матки пальпируется солидное объемное образование, сомнительно подвижное, своды свободны. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза, ультразвуковое исследование органов малого таза. По результатам обследования в малом тазу выявлено центрально и больше справа, с переходом в гипогастрий и проекцию яичников с двух сторон

объемное, многоузловое, солидное образование, сливного характера, общими размерами до 11 см, с неровными контурами, в заднем своде и вплотную к основному субстрату прилежит полостное, жидкостное образование до 5 см, с пристеночными, гиперэхогенными, внутриполостными структурами, в виде «сосочков», в подвздошной области слева мезентериально и вплотную к сальнику прилежат гипозоногенные узлы до 11–18 мм. Данных за вторичные изменения в других органах не выявлено.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, не выявившая каких-либо патологических изменений в легких, лимфатических узлах и костных структурах обследованной области.

При выполнении компьютерной томографии левой бедренной кости выявлена стабильная картина состояния после ампутации нижней трети левого бедра, признаков продолженного роста не выявлено.

Определен уровень онкомаркеров, Ca-125 повышен до 175,8 ед/мл, He-4 повышен до 74,08 пмоль/л, индекс ROMA = 19,3 %.

Выполнена трепан-биопсия образования в проекции правого яичника. Морфологическая картина в объеме трепан-биоптатов характерна для саркомы веретенноклеточного строения. Наиболее вероятен метастаз недифференцированной плеоморфной саркомы кости (злокачественной фиброзной гистиоцитомы).

Учитывая метастатическое поражение органов малого таза, отсутствие других отдаленных метастазов, консилиумом врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России было принято решение о хирургическом лечении в объеме удаления опухоли малого таза.

30.09.2021 г. в положении больной лежа на спине выполнена нижне-срединная лапаротомия, при ревизии органов брюшной полости и малого таза незначительный асцит, эвакуировано около 500 мл соломенно-желтого выпота. В рану прилежит опухолевый конгломерат, включающий метастатически измененный большой сальник, матку с опухолевидно трансформированным правым яичником, петли толстой кишки с множественными метастатическими узлами по серозной оболочке и брыжейке, брюшину мочевого пузыря. Капсула печени гладкая, брюшина поддиафрагмального пространства, париетальная и висцеральная брюшина брюшной полости гладкие, без метастатического поражения. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Принято решение удалить опухолевый конгломерат единым блоком, для чего было необходимо выполнить переднюю резекцию прямой кишки с превентивной илеостомией, пангистерэктомию, аппендэктомию, экстирпацию большого сальника. Единым блоком мобилизованы и удалены дистальный отдел сигмовидной кишки, ректосигмоидный, верхне-ампулярные отделы прямой кишки, матка с маточными трубами и яичниками, аппендиксом. Выполнена перитонэктомия переднего свода. В правой подвздошной области сформирована петлевая илеостома, на расстоянии 30 см от купола слепой кишки. Описание макропрепарата: единым блоком тело матки 5 × 5 × 4 см, шейка матки 4 × 4 × 3 см, фрагмент сигмовидной и прямой кишок с брыжейкой, большой сальник, брюшина мочевого пузыря, аппендикс, метастатические узлы. Матка с метастатическими узлами по серозной оболочке по передней и задней поверхностям, по брыжейке и серозной оболочке кишки множественные плотные метастатические узлы от

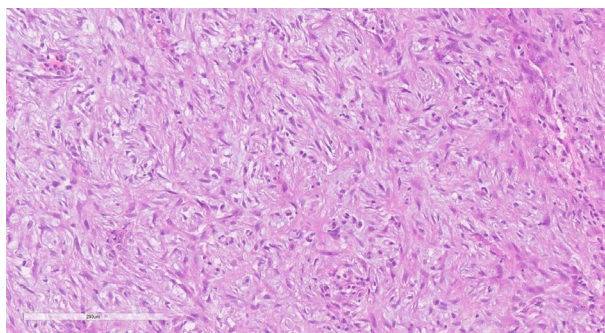


Рис. 4. Послеоперационный материал – недифференцированная саркома (ув. × 200)

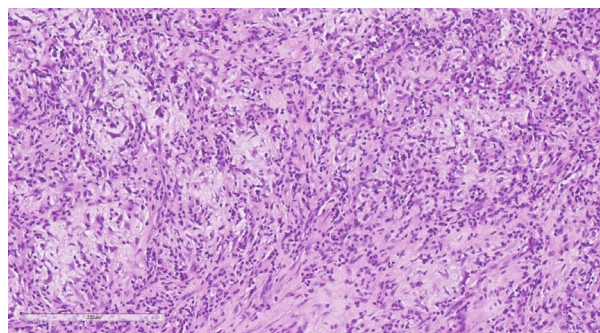


Рис. 5. Послеоперационный материал – недифференцированная саркома с воспалительной инфильтрацией (ув. × 200)

1 до 3 см в диаметре, левый яичник 4 × 3 см с мелкими кистами, брюшина мочевого пузыря totally поражена метастатическим процессом от 0,5 до 1 см в диаметре, правый яичник totally замещен опухолевой бугристой тканью около 15 см в диаметре с гроздьевидными опухолевыми разрастаниями по наружной капсуле. Большой сальник с множественными плотными метастатическими узелками, на разрезе макроскопически саркоматозной природы (вид «рыбьего мяса») (рис. 3).

Послеоперационный гистологический анализ – в тканях в проекции придатков матки справа и слева, на серозной оболочке матки, в брыжейке толстой кишки разрастание опухолевой ткани с фокусами некроза, представленной переплетающимися пучками из атипических фибробластоподобных и эпителиоидных клеток, с умеренным ядерным полиморфизмом, фигурами митозов, с участками миксоидной стромы, с выраженной воспалительной (лимфоцитарной, гранулоцитарной эозинофильной и нейтрофильной) инфильтрацией, с лимфоваскулярной инвазией. Заключение – морфологическая картина характерна для недифференцированной саркомы с ростом в придатки матки и серозную оболочку матки, брыжейку толстой кишки, аппендикс и ткань сальника, лимфоваскулярной инвазией. В линиях резекции влагиалища, толстой кишки и аппендикса опухолевого роста не обнаружено (рис. 4, 5).

При проведении иммуногистохимического исследования иммунофенотип опухолевых клеток подтверждает морфологическую картину, характерную для недифференцированной плеоморфной саркомы кости (Vimentin+, SMA+/-, CD68+/-) (рис. 6).

Следующим этапом лечения проводили противоопухолевую лекарственную терапию.

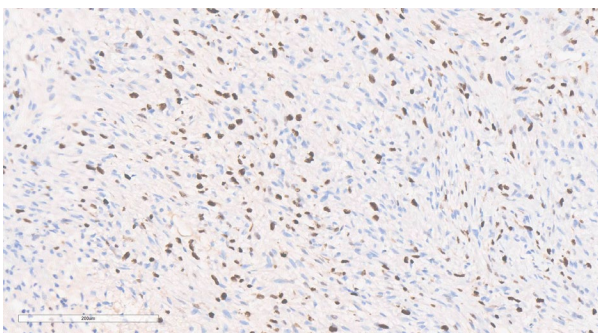


Рис. 6. ИГХ – исследование, 2021 г. (маркер пролиферативной активности Ki-67 в 60 % ядер опухолевых клеток)

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентки первые признаки патологии костной ткани были выявлены в возрасте 17 лет, когда был установлен диагноз фиброзная дисплазия костей левой голени. Причины развития фиброзной дисплазии в настоящее время недостаточно ясны. В основе заболевания лежит опухолеподобный процесс, связанный с неправильным развитием остеогенной мезенхимы. Как правило, фиброзная дисплазия преобладает у лиц женского пола в возрасте 15–19 лет [12].

Интересны были анамнестические данные о месте проживания матери пациентки во время беременности на территории, находящейся в радиусе менее 400 километров от Чернобыльской атомной электростанции. Как известно, 26 апреля 1986 г. в результате разрушения реактора четвертого энергоблока в окружающую среду было выброшено значительное количество радиоактивных веществ. Не вызывает сомнений высокая радиочувствительность плода на всех стадиях его развития. Нам достоверно не известно, имелось ли влияние радиационного фона на мать пациентки. Однако доказано, что внутриутробное воздействие ионизирующего излучения может быть причиной тяжелых патологических последствий для плода. Среди этих последствий могут быть как грубые нарушения соматического развития, так и снижение интеллекта, умственная отсталость [13].

Случай интересен крайне редкой локализацией метастазирования недифференцированной плеоморфной саркомы кости. Известно, что более чем у 80 % пациентов с саркомами костей выявляют метастазы в легких. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации при лечении метастатических форм остеосарком рекомендовано при возможности выполнять оперативное лечение в сочетании с химиотерапией [14]. По данным литературы, при изолированном метастатическом поражении легких полное хирургическое удаление этих метастазов может обеспечить достижение 40 %-й 5-летней выживаемости [3]. Метастазирование злокачественной недифференцированной плеоморфной саркомы кости в матку, маточные трубы и яичники в доступной литературе не описано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае после завершения комплексного лечения недифференцированной плеоморфной саркомы левой большеберцовой кости у пациентки было выявлено прогрессирование заболевания с редкой локализацией метастатического поражения матки, маточных труб и яичников. Несмотря на распространение опухоли в малом тазу, вторичных изменений в легких не выявлено. В связи с отсутствием других метастатических очагов стало возможным выполнение радикального хирургического вмешательства. Анализируя

вышеуказанное, можно полагать, что выполненное полное хирургическое удаление метастатических очагов в комплексе с проводимой противоопухолевой лекарственной терапией позволит улучшить прогноз течения заболевания. На данный момент срок от момента первичного установления диагноза недифференцированной плеоморфной саркомы левой большеберцовой кости составляет 43 мес.

Сообщения о подобных редких случаях метастатического поражения позволяют расширить знания о течении злокачественных новообразований, сформировать оптимальную стратегию лечения пациента в нетипичных клинических ситуациях.

Список источников

1. O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer*. 1964 Nov;17:1445–1455. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196411\)17:11<1445::aid-cnrcr2820171112>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196411)17:11<1445::aid-cnrcr2820171112>3.0.co;2-g)
2. WHO Classification of Tumors Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon (France). 2020;(3). Доступно по: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Soft-Tissue-And-Bone-Tumours-2020>, Дата обращения: 08.11.2022
3. Валиев А. К., Курильчик А. А., Мачак Г. Н., Мусаев Э. Р., Рогожин Д. В., Сушенцов Е. А. и др. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):307–329. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329>, EDN: PXBFDC
4. Ларюкова Е. К., Ларюков А. В., Бурба Д. В., Губайдуллина Ф. Ф., Галимьянов Д. А., Мазитова Ф. М. Злокачественная фиброзная гистиоцитома. Подходы к дифференциальной рентгенодиагностике (случай из практики). Практическая медицина. 2018;16(9):164–168. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-9-164-168>, EDN: VOUJVL
5. Aljubran AH, Griffin A, Pintilie M, Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann Oncol*. 2009 Jun;20(6):1136–1141. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn731>
6. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens FM. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon (France): IARC. 2013;(5). Доступно по: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013>, Дата обращения: 10.11.2022
7. Garcia Franco CE, Torre W, Tamura A, Guillén-Grima F, San-Julian M, Martin-Algarra S, et al. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 May;37(5):1205–1208. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.026>
8. Васильев Н. В. Лимфогенное метастазирование сарком кости. Архив Патологии. 2016;78(4):58–63. <https://doi.org/10.17116/patol201678458-62>
9. Layfield LJ, Emerson L, Crim JR, Randall L. Squamous differentiation and cytokeratin expression in an osteosarcoma: a case report and review of the literature. *Clin Med Pathol*. 2008;1:55–59. <https://doi.org/10.4137/cpath.s582>
10. Hatori M, Ohtani H, Yamada N, Uzuki M, Kokubun S. Synchronous multifocal osteosarcoma with lymphatic spread in the lung: an autopsy case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2001 Nov;31(11):562–566. <https://doi.org/10.1093/jjco/hye118>
11. Ахметбаева А. К., Сулейманов А. Ф. Злокачественная фиброзная гистиоцитома костей черепа в гематологической практике (случай из практики). Фармация Казахстана. 2018;(1):10–16. EDN: VAUA00
12. Кулыгин Б. Б., Чернышева А. И., Соколова А. В. Современные аспекты фиброзной дисплазии. Научный альманах. 2017;(10-2(36)):176–179. <https://doi.org/10.17117/na.2017.10.02.176>, EDN: ZVHFMT
13. Измestьева О. С., Жаворонков Л. П., Семин Ю. А., Посадская В. М., Глушакова В. С., Лузянина А. А. и др. Экспериментальная оценка эмбриотоксического действия низкоинтенсивного ионизирующего излучения в разных периодах внутриутробного развития. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012;52(1):39–43. EDN: OPTJDJ
14. Саркомы костей. Клинические рекомендации. 2022. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/532>, Дата обращения: 03.12.2022

Информация об авторах:

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

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269, Scopus Author ID: 57194271506

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

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Калабанова Елена Александровна ✉ – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Лаптева Татьяна Олеговна – заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6544-6113>, SPIN: 2771-3213, AuthorID: 849370

Барашев Артем Андреевич – к.м.н., травматолог-ортопед отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>, SPIN: 4590-5745, AuthorID: 697517

Еремин Константин Станиславович – врач патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9331-3353>, SPIN: 9865-0123, AuthorID: 1150930

Арджа Анна Юрьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-3007>, SPIN: 2519-7898, AuthorID: 951656

Вклад авторов:

Кит О. И. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, непосредственное участие в реализации хирургического этапа лечения;

Вереникина Е. В. – концепция и дизайн исследования, непосредственное участие в реализации хирургического этапа лечения;

Меньшенина А. П. – подготовка иллюстраций, непосредственное участие в реализации хирургического этапа лечения;

Владимирова Л. Ю. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Калабанова Е. А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, оформление библиографии, подготовка статьи;

Лаптева Т. О. – проведение морфологических и иммуногистохимических исследований, подготовка иллюстраций по морфологическим и иммуногистохимическим исследованиям;

Барашев А. А. – непосредственное участие в реализации хирургического этапа лечения;

Еремин К. С. – проведение морфологических и иммуногистохимических исследований;

Арджа А. Ю. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Особенности анестезиологической и хирургической тактики лечения больного с гигантским объемным образованием щитовидной железы в условиях онкологического центра (клинический случай)

Д. А. Розенко¹, М. А. Енгибарян¹, Д. А. Харагезов¹, М. В. Женило^{1,2}, Н. Н. Попова^{1,2✉},
М. В. Баужадзе¹, Е. А. Марыков¹

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Описан клинический пример радикального хирургического лечения пациента с гигантским ретростернальным зобом, осложненным компрессией органов шеи и средостения. Рассматривая все риски и возможные осложнения, следует учитывать тот факт, что увеличенная щитовидная железа (ЩЖ) с ретростернальной локализацией может вызывать смещение и стеноз трахеи и пищевода, дислокацию крупных сосудов и нервов средостения. Эта анатомическая специфика является не только неминуемой угрозой успешного лечения, но и несет определенный риск развития асфиксии и внезапной смерти пациента. В нашем клиническом случае радикальное хирургическое лечение у данного пациента предусматривало последовательную мобилизацию в двух плевральных полостях, а затем тотальное удаление ЩЖ из традиционного хирургического доступа. При этом сложность анестезиологического обеспечения хирургического вмешательства представляла не только трудная интубация, обусловленная стенозом трахеи, но и необходимая реализация раздельной вентиляции легких для возможности визуализации анатомических структур и мобилизации многоузлового образования в двух плевральных полостях. Стандартные методики искусственной вентиляции легких из-за особенностей локализации и размеров опухоли в данном случае могли быть малоэффективны и опасны. Наше внимание было направлено на применение метода респираторного обеспечения во время операции – высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧ ИВЛ), которая занимает лидирующие позиции в обеспечении хирургического лечения патологии трахеи и бронхов. Следует отметить, что в данном клиническом случае основной задачей анестезиологической бригады было предупреждение развития гиперкапнии и гипоксии при интубации стенозирующего сегмента трахеи, а затем адекватная вентиляция легких при снижении площади должного газообмена вследствие двустороннего операционного пневмоторакса. Таким образом, проведение полноценного лечения состоялось благодаря единственно безопасному способу заместительной вентиляции легких во время анестезии методом ВЧ ИВЛ. Применяемый метод ИВЛ создает адекватный газообмен в легких за счет малого вентиляционного объема и высокой частоты дыхательных циклов в минуту. Применение ВЧ ИВЛ позволило не только избежать развития угрожающих осложнений во время интубации стенозирующего участка трахеи, но и обеспечило адекватный газообмен во время последовательных торакоскопических этапов мобилизации опухоли щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, многоузловой зоб, компрессия органов шеи и средостения, тиреоидэктомия, искусственная вентиляция легких

Для цитирования: Розенко Д. А., Енгибарян М. А., Харагезов Д. А., Женило М. В., Попова Н. Н., Баужадзе М. В., Марыков Е. А. Особенности анестезиологической и хирургической тактики лечения больного с гигантским объемным образованием щитовидной железы в условиях онкологического центра (клинический случай). Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 42-51.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-5>, <https://elibrary.ru/rectge>

Для корреспонденции: Попова Наталья Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 19 от 22.11.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

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

Статья поступила в редакцию 15.06.2023; одобрена после рецензирования 17.01.2024; принята к публикации 27.02.2024

© Розенко Д. А., Енгибарян М. А., Харагезов Д. А., Женило М. В., Попова Н. Н., Баужадзе М. В., Марыков Е. А., 2024

Characteristics of anesthetic and surgical tactics in treatment of a patient with a giant thyroid mass in a cancer center (clinical case)

D. A. Rozenko¹, M. A. Engibaryan¹, D. A. Kharagezov¹, M. V. Zhenilo^{1,2}, N. N. Popova^{1,2}✉, M. V. Bauzhadze¹, E. A. Marykov¹

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

This paper describes an example of radical surgical treatment of a patient with a giant retrosternal goiter complicated by compression of the organs of the neck and mediastinum. Considering all the risks and possible complications, we should take into account the fact that enlarged thyroid (T) body with retrosternal location can cause displacement and stenosis of the trachea and esophagus, and dislocation of large vessels and nerves of the mediastinum. This anatomical specificity is an imminent threat to successful treatment, and it also carries a certain risk of asphyxia and sudden death of the patient. In this clinical case, radical surgical treatment in this patient included sequential mobilization in two pleural cavities, and then the total removal of T through the traditional surgical access. The anesthetic complexity to support the surgical intervention involved both difficult intubation due to tracheal stenosis, and also the required separate ventilation of the lungs to visualize anatomical structures and mobilize a multinodular formation in two pleural cavities. Standard methods of artificial lung ventilation could be ineffective and even dangerous in this case due to the location and size of the tumor. We focused our attention on high-frequency ventilation (HFV), the best method of respiratory support during surgeries for tracheal and bronchial pathologies. The main task of the anesthetic team in this clinical case was to prevent the development of hypercapnia and hypoxia during intubation of the stenotic tracheal segment, and then adequate ventilation of the lungs with reduced area of proper gas exchange due to bilateral surgical pneumothorax. Thus, the full treatment was carried out due to the only safe method of compensating lung ventilation with anesthesia by HFV. The applied HFV method creates an adequate gas exchange in the lungs due to the small ventilation volume and high frequency of respiratory cycles per minute. HFV both prevented the development of threatening complications during intubation of the stenotic tracheal area and ensured an adequate gas exchange during successive thoracoscopic stages of thyroid tumor mobilization.

Keywords: thyroid, multinodular goiter, compression of organs of the neck and mediastinum, thyroidectomy, artificial lung ventilation

For citation: Rozenko D. A., Engibaryan M. A., Kharagezov D. A., Zhenilo M. V., Popova N. N., Bauzhadze M. V., Marykov E. A. Characteristics of anesthetic and surgical tactics in treatment of a patient with a giant thyroid mass in a cancer center (clinical case). South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 42-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-5>, <https://elibrary.ru/rectge>

For correspondence: Natalia N. Popova – Cand. Sci. (Med.), MD, anesthesiologist and resuscitator of the Anesthesiology and Resuscitation Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; Assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895
Scopus Author ID: 57215858399

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. The study was approved by the ethics committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 19 dated 22/11/2021). Informed consent was received from all participants of the study

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology

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

The article was submitted 15.06.2023; approved after reviewing 17.01.2024; accepted for publication 27.02.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день разработаны международные и российские клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Но по-прежнему за медицинской помощью, как правило в экстренном порядке, обращаются пациенты с гигантским зобом и проявлениями компрессионного синдрома [1]. Основными клиническими симптомами компрессии органов шеи и средостения являются: патологическое дыхание с явлениями обструкции на вдохе или выдохе в 73,5 % случаев, различная степень дисфагии пищевода – 8,7 % случаев, синдром верхней полой вены – 3,2 % случаев, а у 1 % больных хроническая гипоксия провоцирует развитие сердечно-сосудистой и церебральной недостаточности [2].

Нетоксический многоузловой зоб (E04.2) представляет собой клиническое понятие, объединяющее все выявляемые очаговые образования ЩЖ, которые характеризуются различными морфологическими особенностями. В среднем, по данным статистики, в Российской Федерации заболеваемость узловым зобом составляет 31 % [3]. В 20 % случаев зоб имеет шейно-загрудинную локализацию, из которой 80 % случаев диагностируется в переднем средостении. Особенностью данной топографии опухоли является замедленный рост, поздняя диагностика и осложненное течение заболевания [4]. По диагностическим критериям классификации Bethesda (2016), при диффузном увеличении обеих долей ЩЖ, а также при подозрении на злокачественную опухоль необходимо проведение хирургического вмешательства в объеме гемитиреоидэктомии или тиреоидэктомии [2, 5]. Следует учитывать, что доля рака ЩЖ по отношению к доброкачественным узловым образованиям, по разным данным, колеблется от 2 до 30 %. Прогноз заболевания во многом зависит от ранней диагностики, которая в ряде случаев имеет несвоевременный характер и обусловлена длительным ростом опухоли на фоне других заболеваний щитовидной железы [6].

Рассматривая все риски и возможные осложнения, следует учитывать тот факт, что увеличенная ЩЖ с ретростернальной локализацией может вызывать смещение и стеноз трахеи и пищевода, дислокацию крупных сосудов и нервов средостения. Данная анатомическая специфика является не только неминуемой угрозой успешного лечения, но и несет определенный риск развития асфиксии и внезапной смерти пациента [7].

Для проведения адекватной и безопасной анестезии при радикальном хирургическом удалении гигантского новообразования ЩЖ врач-анестезиолог должен предусмотреть все осложнения интра- и раннего послеоперационного периода с возможностью проведения экстренных мероприятий по восстановлению проходимости верхних дыхательных путей. Степень стеноза трахеи по классификации Коттона-Майера служит определяющим фактором в выборе тактики проведения интубации и обеспечения адекватной вентиляции легких во время операции. Так, при I степени, когда обструкция трахеи менее 50 %, возможно стандартное ведение больного, а при II степени с обструкцией от 51 до 70 %, при III степени – 71–90 % стенозирования и IV степени с полным стенозом следует индивидуально определять тактику анестезии с применением эндоскопических методов [8].

Фактически, острое нарушение проходимости дыхательных путей при загрудинном зобе с компрессионным синдромом и стенозом трахеи может произойти на любом этапе анестезиологического обеспечения, во время индукции анестезии или интубации трахеи, а также во время проведения мобилизации и удаления опухолевого образования [7]. Для адекватной визуализации органов средостения и мобилизации ЩЖ в плевральных полостях необходимо обеспечить коллабирование легкого на стороне операции. Это осуществляется за счет технического приема общей анестезии с использованием однологочной вентиляции [9]. При этом интубация трахеи должна проводиться двухпросветной эндотрахеальной трубкой для раздельной вентиляции легких. Сложность данной манипуляции даже в типичных условиях не всегда безопасна для пациентов, а в некоторых случаях не может быть проведена вовсе [10]. Гигантская ЩЖ усугубляет ситуацию. Расположенная в средостении, она приводит к значительным изменениям анатомии трахеи и бронхов, смещению и сдавлению их просвета, что, несомненно, осложняет разделение легких для вентиляции. У нашего пациента интубация двухпросветной трубкой исключалась сразу. Наличие стеноза трахеи более 70 % не позволяет беспрепятственно провести интубацию пациента даже однопросветной эндотрахеальной трубкой гораздо меньшего диаметра. Таким образом, единственно безопасным способом заместительной вентиляции легких во время анестезии у данного пациента являлось использование высокочастотной вентиля-

ции. Основная ценность применяемого метода заключается в обеспечении адекватного газообмена в легких за счет малого вентиляционного объема и высокой частоты дыхательных циклов в минуту. При этом диаметр адаптированного катетера, который используется вместо интубационной трубки, гораздо меньше размера стенозирующего участка трахеи. Длительное сдавление трахеи увеличенной ЩЖ, как у нашего пациента, приводит к дегенеративной атрофии хряща и трахеомалации [11]. И здесь особое значение приобретает тот факт, что для высокочастотной (ВЧ) искусственной вентиляции легких (ИВЛ) используется тонкий и эластичный адаптированный катетер, который не создает дополнительного давления на трахею. Из вышеизложенного следует, что отсутствие травмирующего фактора позволит избежать дополнительного повреждения и разрыва трахеи, которая уже имеет исходно измененную архитектуру кровоснабжения и деформирование фиброзного кольца. Кроме того, сохранность целостности ткани трахеи при данных условиях вентиляции легких позволит предотвратить развития грозного осложнения, которым является медиастинит. Тотальное распространение воспалительного процесса в средостении и, как следствие, прогрессирование системной воспалительной реакции организма, неизбежно приведут к неблагоприятным результатам лечения и фатальным последствиям для больного.

Цель исследования: продемонстрировать данным клиническим случаем возможность безопасного и адекватного обеспечения вентиляции легких методом ВЧ ИВЛ пациенту с гигантским ретростеральным зобом, осложненным компрессией органов шеи и средостения, во время проведения одномоментной операции, состоящей из трех этапов мобилизации в правой, а затем в левой плевральной полости с последующим тотальным удалением ЩЖ из срединного шейного доступа.

Клинический случай

Пациент М., 64 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в ноябре 2022 г. с жалобами на затруднение дыхания при минимальной физической нагрузке и во время сна, кашель постоянного характера, затруднение прохождения твердой пищи по пищеводу, отечность лица. Считает себя больным с октября 2022 г., когда появились вышеуказанные жалобы. Больной дообследован, поставлен диа-

гноз: опухоль щитовидной железы с загрудинным распространением.

При объективном осмотре: рост 176 см, вес 94 кг, индекс массы тела равен 30,35 кг/м². Состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, телосложение – нормостеническое, питание удовлетворительное. Периферических отеков нет, тургор мягких тканей снижен. Температура в пределах нормы. Показатели артериального давления на обеих плечевых артериях 150/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 96 в минуту, пульс удовлетворительного наполнения напряжения, дефицита пульса нет. Аускультативно: одышка смешанного характера, частота дыхательных движений 20–22 в минуту, дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют, тоны сердца ритмичные, приглушенные. Патологических изменений со стороны других органов не выявлено. Значимой коморбидности, помимо гипертонической болезни, не выявлено (терапия бета-блокаторами и дезагрегантами). Со слов больного, тиреостатическую терапию не принимал. Осмотр: шея деформирована за счет опухолевого образования ЩЖ с загрудинным распространением (II степень по ВОЗ), ЩЖ безболезненная, мягкой консистенции, малоподвижная, отмечается отечность подкожно-жировой клетчатки в надключичных областях с 2-х сторон.

По данным УЗИ ЩЖ выявлено: объем правой доли 60,5 см³, левой доли – 44 см³, общий объем – 104,5 см³; паренхима имеет солидные множественные изоэхогенные узловые образования с гипоехогенными контурами и размерами справа – 15 × 10 × 15 мм, слева – 31 × 19 × 28 мм, что соответствует категории EU TIRADS 4 [12]; регионарные лимфатические узлы увеличены до 5–7 мм, выраженная васкуляризация, гиперэхогенных включений нет. Заключение УЗИ: тиреомегалия, выраженные диффузные изменения по типу тиреоидита, диффузный узловый зоб EU TIRADS 4, узловые образования обеих долей щитовидной железы с внутригрудным распространением; лимфаденопатия околоушных лимфатических узлов справа, множественные узлы щитовидной железы с внутригрудным распространением, категорично нельзя исключить опухолевый генез. С целью верификации процесса выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ. Цитологическое заключение: материал получен из участка клеточного зоба левой и правой доли, что соответствует II диагностической категории по классификации Bethesda (2016) [5]. При компьютер-

ной томографии органов шеи и грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией шеи определено значительное увеличение ЩЖ с распространением в средостение, объемный эффект и сдавление трахеи (просвет сужен до 6 мм), гиперплазия лимфоузлов шеи (рис. 1). По данным фиброскопии выявили, что, начиная от второго хряща, трахея отклоняется вправо, просвет ее спиралевидно неравномерно суживается (до 6 мм) за счет давления извне по боковым и мембранозной стенкам до уровня бифуркации трахеи, слизистая оболочка на всем протяжении гиперемированная.

Выставлен клинический диагноз: опухоль щитовидной железы с загрудинным распространением. Осложнение основного заболевания: синдром компрессии органов шеи и средостения (сдавление трахеи до 6 мм). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2 стадия, АГ II степень, риск 4.

Консилиумом принято решение о выполнении радикального хирургического лечения у данного пациента с последовательной мобилизацией в двух плевральных полостях, а затем тотальное удаление щитовидной железы из традиционного хирургического доступа для данной патологии. Анестезиологическое обеспечение необходимо проводить с использованием метода ВЧ ИВЛ.

16.01.2023 г. проведено плановое хирургическое вмешательство в объеме: видеоторакоскопия справа, видеоторакоскопия слева, мобилизация опухолевого образования, тиреоидэктомия.

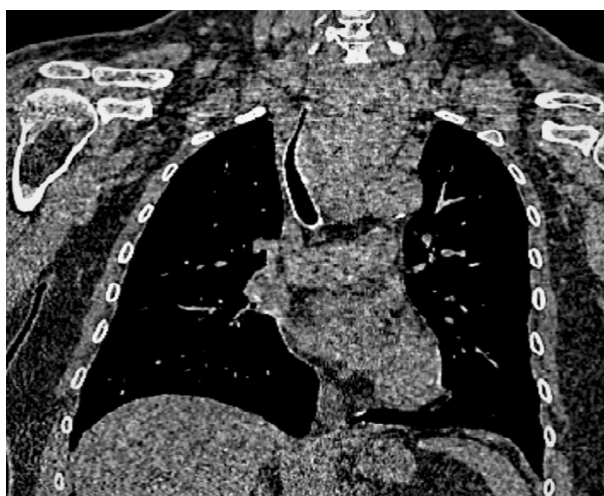


Рис. 1. Спиральная рентгеновская компьютерная томография (СРКТ) органов шеи и органов грудной клетки

После премедикации пациент М. был доставлен в операционный блок ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России для проведения плановой операции. Исходные функциональные данные: артериальное давление 146/96 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 104 в минуту, частота дыхания 20 в минуту, сатурация крови 93 %. Проведена пункция и катетеризация кубитальной вены. Интраоперационный мониторинг функционального состояния пациента соответствовал Гарвардскому стандарту (кардиомониторирование, контроль газового состава крови, оценка биспектрального индекса и нейромышечной проводимости). Начало операции в 10:10, окончание в 15:50. После преоксигенации кислородом через лицевую маску начата индукция анестезии фентанилом 2,5 мкг/кг, пропофолом в дозе 3,0 мг/кг и рокурония бромидом 0,8 мг/кг. С первой попытки, под визуальным контролем (использован видеоларингоскоп 840XDL (Karl Storz – Endoskope, Германия) беспрепятственно был проведен катетер для ВЧ ИВЛ в трахею за область стенозирования. Режим ВЧ ИВЛ – струйный катетерный (аппарат искусственной вентиляции легких высокочастотный струйный ИВЛ-ВЧ/100 «ЗисЛайн»). Также была предусмотрена экстраординарная ситуация, которая могла возникнуть при невозможности проведения вентиляционного катетера через стенозирующий сегмент трахеи из-за отека слизистой или обструкции дыхательных путей мокротой. В таком случае было предусмотрено использование ВЧ ИВЛ в инъекционном режиме. Для

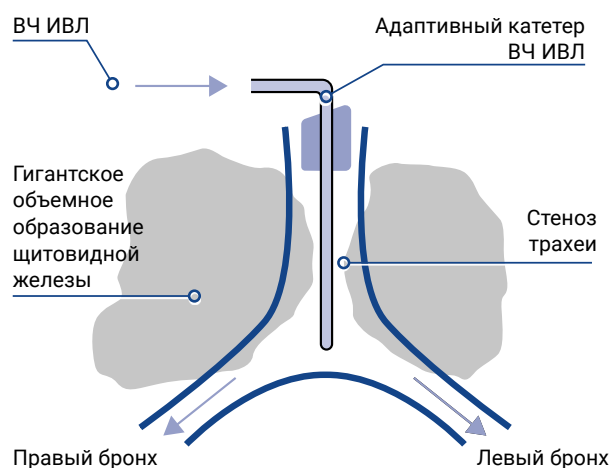


Рис. 2. Схема проведения ВЧ ИВЛ

этого следовало однопросветную эндотрахеальную трубку при помощи видеоларингоскопа провести за голосовую щель до участка стенозирования трахеи и начать принудительную вентиляцию легких. Инжекционный режим тоже предусматривает адекватное вентиляционное обеспечение, но, по нашему мнению, менее безопасен для данного пациента. Это объясняется трехкратной сменой положения пациента на операционном столе во время хирургического вмешательства (на левом боку, на правом боку и на спине). Смещение эндотрахеальной интубационной трубки во время перемещения больного, даже хорошо зафиксированной, имеет высокую долю вероятности. Применение струйной катетерной вентиляции полностью исключает риск дислокации адаптированного вентиляционного катетера. Режим вентиляционных показателей на момент начала операции составил: минутная частота вентиляции – 160 в минуту, минутный объем дыхания (МОД) – 11,5 л/мин. дыхательный объем (ДО) – 140 мл. При ВЧ ИВЛ отсутствует возможность спирометрического определения необходимого объема минутной вентиляции или МОД. Поэтому данный параметр рассчитывали по стандартной формуле Т. М. Дарбиняна:

$$\text{МОД (л)} = \text{МТ (кг)} / 10 + 1,$$

где МТ (кг) – масса тела.

Определение должного МОД позволяет индивидуально отрегулировать параметры ВЧ ИВЛ в соответствии с респираторными потребностями пациента и избежать развитие гиперкапнии. Адекватность вентиляции и замещение респираторной функции в полном объеме было подтверждено данными газоанализатора. Схема проведения ВЧ ИВЛ представлена на рис. 2.

Ход операции. В положении больного на левом боку в 7-м межреберье по задне-аксиальной линии справа в плевральную полость введен порт и видеокамера. Под контролем зрения, через дополнительные разрезы в 5-м и 6-м межреберье по передней и задне-аксиальной линии и в 7-м межреберье по средне-подмышечной линии введены дополнительные троакары. При ревизии правой плевральной полости выявлено – ЩЖ расположена в области заднего средостения, опухоль смещает вправо пищевод и трахею. Первым этапом операции решено выполнить мобилизацию опухоли. При помощи ультразвуковых ножниц рассечена париетальная плевра с мобилизацией узлового образования от трахеи и пищевода. Нижний край опухоли распо-

ложен на 0,5 см выше переднего легочного ствола. В связи с невозможностью визуализации нижнего края опухоли хирургическим сшивающим аппаратом, прошита и пересечена v. Azygos, проведен тщательный гемостаз, дренирование и послойное ушивание раны. Затем проведена транспозиция больного на правый бок. В положении больного на правом боку в 6-м межреберье по передне-подмышечной линии слева в плевральную полость введен порт, затем введена видеокамера и под контролем зрения через дополнительные разрезы в 5-м и в 6-м межреберье по средне-подмышечным и задне-подмышечным линиям, а также в 9-м межреберье по задне-аксиальной линии введены дополнительные троакары. В заднем средостении выше дуги аорты вскрыта париетальная плевра, выполнена мобилизация опухоли из левой плевральной полости. Плевральная полость ушита. Далее выполнен дугообразный разрез кожи шеи на 1 см выше яремной вырезки грудины, кожные лоскуты отсепарированы, прямые мышцы шеи рассечены между жимами. При ревизии выявлено: правая доля ЩЖ увеличена в размерах, ткань железы тотально замещена опухолью плотно эластичной консистенции, левая доля – больших размеров, ткань железы тотально замещена многоузловой опухолью. Нижний край правой доли расположен за грудиной на расстоянии до 8 см на уровне бифуркации трахеи, тесно прилежит к нижней стенке трахеи. Тупым и острым путями удалена правая доля ЩЖ, при этом сохранен правый возвратный гортанный нерв. Также визуализирован и выделен левый возвратный нерв. Затем левая доля ЩЖ, верхний и нижний сосудистые пучки пересечены и перевязаны с 2-х сторон. Выполнен гемостаз, дренирование, послойное ушивание раны. Операция выполнена радикально (рис. 3, 4).

Параметры ВЧ ИВЛ изменяли в зависимости от этапов операции с учетом хирургических манипуляций в правой или левой плевральных полостях. На момент проведения хирургического пневмоторакса и при отсутствии герметичности плевральной полости минутную частоту вентиляции увеличили до 200 в минуту. Визуально легкое частично коллабировано, при этом площадь газообмена сохранена. По данным пульсоксиметрии насыщение кислородом крови составляло 100 %. На представленном кадре видеозаписи операции видно, что легкое, уменьшенное в размере, не препятствует визуализации и мобилизации опухолевого образования ЩЖ в средостении (рис. 5).

За все время анестезии кардиореспираторных нарушений не зафиксировано. По окончании операции, при полном восстановлении мышечного тонуса и сознания, а также при адекватных показателях насыщения крови кислородом, вентиляционный катетер удален беспрепятственно. Послеоперационный контроль газового состава артериальной крови серьезных нарушений не выявил: $p\text{CO}_2$ 41,2 мм рт. ст., $p\text{O}_2$ 120 мм рт. ст., pH 7,250, BE 2,4 ммоль/л, HCO_3^- 29,2 ммоль/л, SO_2 97 %, Na^+ 139,0 ммоль/л, K^+ 3,9 ммоль/л, Cl^- 101,0 ммоль/л, Ca^{2+} ион – 2,01 ммоль/л. В 1-е сутки после операции состояние пациента соответствовало срокам послеоперационного лечения. При постоянной инсуффляции кислородом через назальный катетер показатели газового состава артериальной крови соответствовали значениям нормы. На 2-е сутки после операции пациент переведен в хирурги-

ческое отделение под наблюдение лечащего врача. Послеоперационная терапия соответствовала стандартам медицинской помощи, которая включала антибиотикотерапию, профилактику тромбогенных осложнений, ингаляцию муколитиками. Пациент М. выписан из стационара на 14-е сутки, что соответствует стандартам хирургического лечения при неосложненной тиреоидэктомии.

Описание макропрепарата: правая доля щитовидной железы totally замещена многоузловой опухолью плотноэластической консистенции, узлы размером 2,5–3 см; левая доля щитовидной железы totally замещена многоузловой опухолью плотной консистенции, узлы размером 2,5–7,5 см (рис. 6). Гистологический анализ № 3778/23: в ткани обеих долей щитовидной железы морфологические изменения характерны для узловой фолликулярной болезни / многоузлового зоба.

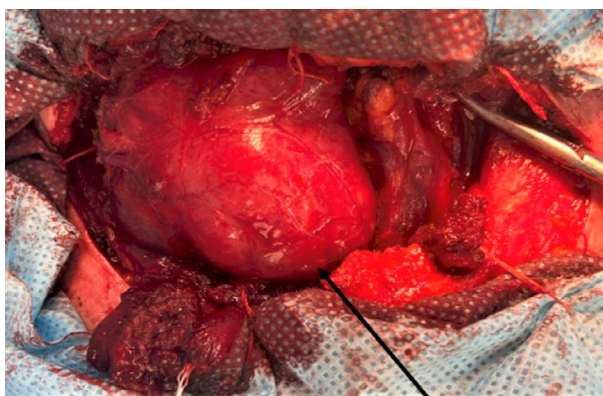


Рис. 3. Правая доля щитовидной железы

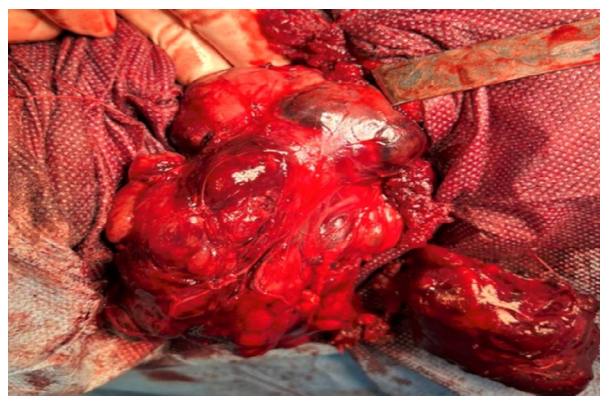


Рис. 4. Левая доля щитовидной железы

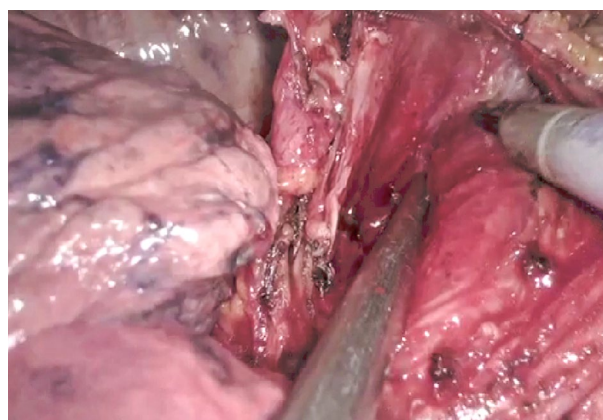


Рис. 5. Мобилизация щитовидной железы и частичное коллапсирование легкого в условиях ВЧ ИВЛ

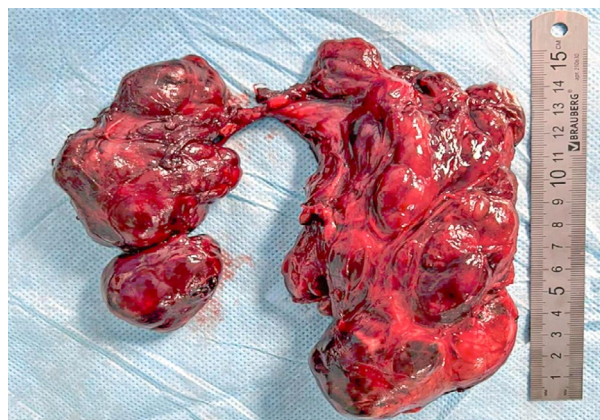


Рис. 6. Макропрепарат: щитовидная железа (две доли с опухолевыми узлами)

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень заболеваемости опухолевой патологией щитовидной железы в нашей стране и мире остается высоким. В соответствие с российскими клиническими рекомендациями, к основным методам лечения многоузловых заболеваний щитовидной железы относится терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия [3]. Некоторые пациенты обращаются за медицинской помощью в экстренном порядке, когда, как правило, стремительно нарастают клинические симптомы с декомпенсированным сдавлением опухолевым образованием ЩЖ трахеи, пищевода, сосудов и нервов средостения. Компрессионный синдром – это одно из самых сложных и непредсказуемых осложнений узлового зоба. Механическое сдавление трахеи извне гигантским узловым образованием ЩЖ является причиной развития дыхательной недостаточности разной степени компенсации. Предотвращение развития асфиксии у больного является основным показанием для хирургического лечения [1, 13].

Тактика анестезии при значительном объемном образовании ЩЖ и клинических признаках стеноза трахеи определяется с учетом риска заведомо трудной интубации. С целью преодоления этого фактора применяются различные технические возможности: интубация с помощью эндоскопического оборудования или использование видеоларингоскопа. В нашем клиническом случае сложность анестезиологического обеспечения радикального хирургического вмешательства представляла не только трудная интубация, обусловленная стенозом трахеи, но и необходимая реализация раздельной вентиляции легких для возможности визуализации анатомических структур и мобилизации многоузлового образования в двух плевральных полостях.

Стандартные методики ИВЛ из-за особенности локализации и размеров опухоли в данном случае могли быть малоэффективны и опасны. Наше внимание было направлено на применение метода респираторного обеспечения во время операции – ВЧ ИВЛ, которая занимает лидирующие позиции в обеспечении хирургического лечения патологии трахеи и бронхов. Особенностью ВЧ ИВЛ является отсутствие необходимости соблюдения условий герметичности – «респиратор-пациент», методика осуществляется по принципу «открытого контура». Высокая частота дыхательных циклов в минуту гарантирует введение достаточного газового потока для создания максимальной респираторной поддержки пациента. Помимо этого, по дан-

ным ряда исследований, отмечен высокий уровень оксигенирующей способности ВЧ ИВЛ по сравнению со стандартной ИВЛ. Это объясняется с позиции создания повышенного парциального давления кислорода в составе альвеолярного газа, что проявляется увеличением артериальной оксигенации с сохраненной элиминацией CO_2 . Также было обращено внимание, что в условиях струйной ВЧ ИВЛ в вентиляционно-перфузионном соотношении превалирует вентиляция над перфузией, в отличие от стандартной ИВЛ с достоверным преобладанием перфузии над вентиляцией, что способствует повышенной оксигенации [9]. В данном контексте использование ВЧ ИВЛ активно применяется в торакальной хирургии не только при плановых хирургических вмешательствах, но и при urgentных ситуациях, таких как абсцесс легкого, массивное легочное кровотечение, при восстановительных операциях по поводу бронхоплевральных свищей [14].

Следует отметить, что в данном клиническом случае основной задачей анестезиологической бригады было предупреждение развития гиперкапнии и гипоксии при интубации стенозирующего сегмента трахеи, а затем адекватная вентиляция легких при снижении площади должного газообмена вследствие двустороннего операционного пневмоторакса. Это было обеспечено эффективным использованием потенциала ВЧ ИВЛ и позволило минимизировать травму трахеи и оптимизировать функциональный газообмен у нашего пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных клинических данных можно отметить, что возможность применения современных технологий анестезиологического обеспечения вентиляции легких у пациентов с гигантскими новообразованиями щитовидной железы и компрессионным синдромом позволяет провести хирургическое лечение в полном объеме и избежать развития у пациентов жизнеугрожающих осложнений. Представленный клинический случай продемонстрировал, что данная методика не только эффективна и безопасна, но и единственно верная у пациента с осложненным течением ретростернального зоба. Необходимо отметить, что успех проведенного лечения полностью зависел от профессионализма коллектива онкологического центра, слаженная работа мультидисциплинарной команды позволила оказать специализированную помощь и минимизировать осложнения и риски у данного пациента.

Список источников

1. Шулуток А. М., Семиков В. И., Грязнов С. Е., Паталова А. Р., Горбачева А. В., Казакова В. А. Трудности экстренного хирургического лечения больных зобом с острой дыхательной недостаточностью в результате компрессионного синдрома (клинические наблюдения). Московский хирургический журнал. 2015;(3(43):5–11. EDN: UMAOCL
2. Григорьев Е. Г., Ильичева Е. А., Берсенев Г. А., Махутов В. Н., Серебренникова Т. Ю. Клиническое наблюдение токсического многоузлового зоба со сдавлением органов шеи. Эндокринная хирургия. 2020;14(2):10–15. <https://doi.org/10.14341/probl12270>, EDN: RFZXBN
3. Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А., Румянцев П. О., Фадеев В. В. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). Эндокринная хирургия. 2016;10(1):5–12. <https://doi.org/10.14341/serg201615-12>, EDN: WELZCF
4. Ильичева Е. А., Берсенев Г. А., Махутов В. Н., Алдаранов Г. Ю., Григорьев Е. Г. Эпидемиология и результаты хирургического лечения эутиреоидного и токсического зоба в зависимости от особенностей клинического течения, степени компрессии трахеи и коморбидности. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):87–92. <https://doi.org/10.14341/probl12233>, EDN: PITTPS
5. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017 Sep;6(5):225–237. <https://doi.org/10.1159/000478927>
6. Максимова Н. А., Кит О. И., Ильченко М. Г., Акопян Л. Г., Арзамасцева М. А. Ультразвуковая диагностика новообразований щитовидной железы с применением эластографии. Современные проблемы науки и образования. 2016;(3):105. EDN: WXJAUZ
7. Hanson MA, Shaha AR, Wu JX. Surgical approach to the substernal goiter. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Aug;33(4):101312. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101312>
8. Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994 Apr;103(4 Pt 1):319–323. <https://doi.org/10.1177/000348949410300410>
9. Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Лескин Г. С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М: Медицина; 2004, 480 с. EDN: QLGISP
10. Campos JH, Ueda K. Lung separation in the morbidly obese patient. Anesthesiol Res Pract. 2012;2012:207598. <https://doi.org/10.1155/2012/207598>
11. Batra YK, Gupta SK, Rajeev S. Tracheomalacia due to short term ventilation after total hip arthroplasty in an adult with long standing goiter. Anesth Analg. 2007 Dec;105(6):1867–1868. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000287669.99559.bf>
12. Абдулхабирова Ф. М., Безлепкина О. Б., Бровин Д. Н., Вагина Т. А., Мельниченко Г. А., Нагаева Е. В. и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». Проблемы Эндокринологии. 2021;67(3):10–25. <https://doi.org/10.14341/probl12750>, EDN: XNTCZE
13. Zuo T, Gao Z, Chen Z, Wen B, Chen B, Zhang Z. Surgical Management of 48 Patients with Retrosternal Goiter and Tracheal Stenosis: A Retrospective Clinical Study from a Single Surgical Center. Med Sci Monit. 2022 Aug 11;28:e936637. <https://doi.org/10.12659/MSM.936637>
14. Груздев В. Е., Горобец Е. С., Афанасенков А. А. Новые возможности раздельной интубации при торакальных операциях у пациентов с измененной трахеобронхиальной анатомией. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(1):27–31. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-1-27-31>, EDN: YRHCXQ

Информация об авторах:

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

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

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789

Женило Михаил Владимирович – к.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6251-8628>, SPIN: 6325-7280, AuthorID: 321469

Попова Наталья Николаевна ✉ – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Баужадзе Мамука Важаевич – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9765-8612>, SPIN: 5315-3382, AuthorID: 734578

Марыков Егор Андреевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8516-9646>, SPIN: 5134-6589, AuthorID: 1103822

Вклад авторов:

Розенко Д. А. – написание статьи;

Енгибарян М. А. – научное редактирование;

Харагезов Д. А. – дизайн исследования;

Женило М. В. – формулировка цели исследования;

Попова Н. Н. – клиническое сопровождение исследования;

Баужадзе М. В. – анализ результатов;

Марыков Е. А. – клиническое сопровождение исследования.

Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака

А. В. Тишина[✉], Л. Ю. Владимирова, А. Б. Сагакянц, Е. А. Дженкова,
И. А. Новикова, Е. Ю. Златник

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

✉ tishina@sc-te.ru

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак в структурах заболеваемости и смертности среди обоих полов по-прежнему остается на лидирующих позициях. Большое количество исследований нацелено на получение новых биомаркеров, направленных как на раннюю диагностику, так и на улучшение эффективности лекарственной терапии. Колоректальная карцинома неоднородна по своим морфологическим, молекулярным и иммунологическим аспектам и представляет собой гетерогенное заболевание. Существующие молекулярно-генетические классификации и биомаркеры, способные прогнозировать эффективность терапии, неоптимальны. Новые прогностические маркеры позволили бы идентифицировать подгруппу пациентов с высоким риском рецидива опухоли, за которыми должен быть установлен усиленный контроль и диагностическое наблюдение, а также подбор высокоэффективных методов терапии колоректального рака. Установлено, что некоторые иммунные клетки в микроокружении опухоли способны стимулировать развитие прогрессирования заболевания. Цитокины и хемокины в микроокружении опухоли стимулируют развитие метастазов, а их уровни в сыворотке крови отражают текущую воспалительную реакцию в опухолевой ткани. Выявление и анализ иммунных маркеров, участвующих в процессах метастазирования и механизмах прогрессирования, остается важной задачей современной медицины. Целью работы явился анализ современных представлений о значении иммунологического микроокружения, в прогрессировании колоректального рака. Влияние молекулярной гетерогенности опухоли на развитие метастазов, а также на резистентность к проводимой противоопухолевой терапии. В обзоре отражены иммунологические характеристики колоректальной карциномы, в том числе в контексте молекулярно-биологических подтипов. Описывается участие клеток иммунной системы (лимфоцитов, макрофагов) и их продуктов (цитокинов, хемокинов) в прогрессировании колоректального рака, в том числе в процессах неопластического ангиогенеза, а также взаимосвязи Т- и В-клеточного состава микроокружения опухоли на течение заболевания. Также в обзоре отображена иммуногенная стратификация колоректальной карциномы, которая может быть применена для прогнозирования ответа на иммунотерапию колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, молекулярно-генетические подтипы, опухоль-ассоциированные макрофаги, цитокины, хемокины

Для цитирования: Тишина А. В., Владимирова Л. Ю., Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю. Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 52-59.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>, <https://elibrary.ru/wjwrxu>

Для корреспонденции: Тишина Анна Викторовна – врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>
SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165
ResearcherID: H-2460-2018

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

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

Статья поступила в редакцию 06.12.2023; одобрена после рецензирования 02.02.2024; принята к публикации 27.02.2024

© Тишина А. В., Владимирова Л. Ю., Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю., 2024

Immunologic aspects of colorectal cancer progression

A. V. Tishina[✉], L. Yu. Vladimirova, A. B. Sagakyants, E. A. Dzhenkova, I. A. Novikova, E. Yu. Zlatnik

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
[✉] tishina@sc-te.ru

ABSTRACT

Colorectal cancer remains in the leading positions in the structures of morbidity and mortality among both sexes. A large number of studies are aimed to reveal new biomarkers targeted at both early diagnosis and improving the effectiveness of drug therapy. Colorectal carcinoma (CC) is heterogeneous in its morphological, molecular and immunological aspects and is a heterogeneous disease. The existing molecular genetic classifications and biomarkers capable of predicting the effectiveness of therapy aren't optimal enough. New prognostic markers would make it possible to identify a subgroup of patients with a high risk of tumor recurrence, for whom enhanced monitoring and diagnostic monitoring should be established, as well as the selection of highly effective methods in the treatment of colorectal cancer. It has been established that some immune cells in the tumor microenvironment are able to stimulate the development of disease progression. Cytokines and chemokines in the tumor microenvironment stimulate the development of metastases, and their serum levels reflect the current inflammatory response in the tumor tissue. The identification and analysis of immune markers involved in the processes of metastasis and the mechanisms of progression remains an important task of modern medicine. The purpose of the study was to analyze modern ideas about the importance of the immunological microenvironment in the progression of colorectal cancer. The effect of molecular heterogeneity of the tumor on the development of metastases, as well as on resistance to ongoing antitumor therapy. The review reflects the immunological characteristics of CC, including in the context of molecular biological subtypes. It describes the involvement of cells of the immune system (lymphocytes, macrophages) and their products (cytokines, chemokines) in the progression of colorectal cancer, including in the processes of neoangiogenesis, as well as the relationship of the T- and B-cell composition of the tumor microenvironment on the course of the disease. The review also shows the immunogenomic stratification of CC, which can be used to predict the response to immunotherapy for colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, molecular genetic subtypes, tumor-associated macrophages, cytokines, chemokines

For citation: Tishina A. V., Vladimirova L. Yu., Sagakyants A. B., Dzhenkova E. A., Novikova I. A., Zlatnik E. Yu. Immunologic aspects of colorectal cancer progression. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 52-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>, <https://elibrary.ru/wjwrxu>

For correspondence: Anna V. Tishina – MD, oncologist of the Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>
SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165
ResearcherID: H-2460-2018

Funding: this work was not funded

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

The article was submitted 06.12.2023; approved after reviewing 02.02.2024; accepted for publication 27.02.2024

Колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции в структурах заболеваемости и смертности [1–6]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и терапии рака (таргетная терапия, иммунотерапия), продолжительность жизни пациентов с этим недугом значительно не увеличивается. Причиной этому может являться прогрессирование заболевания, а также развитие резистентности к проводимой терапии [7–9]. Ключевую роль в метастазировании играют молекулярные механизмы прогрессирования [10].

К настоящему времени предложены две классификации колоректального рака, отражающие молекулярно-генетическую характеристику опухоли [11–13]. В 2012 г. Cancer Genome представил молекулярный анализ колоректальной карциномы с использованием технологии полногеномного секвенирования [11]. В ходе исследования КРР был разделен на 2 группы, к первой относились опухоли с высокой мутационной нагрузкой или имеющие микросателлитную нестабильность (MSI), вторую группу составили опухоли с низкой мутационной нагрузкой либо имеющие микросателлитную стабильность (MSS).

Однако применяемых в этой классификации критериев оказалось недостаточно. В ходе анализа данных были выявлены новые биомаркеры колоректальной карциномы, которые легли в основу новой классификации. В 2016 г. Guinney и соавт., учитывая новые данные консорциума Consensus Molecular Subtype (CMS), разделили КРР на 4 подтипа (CMS1–CMS4) (табл. 1) [12]. Первый подтип CMS1 характеризовался наличием MSI, фенотипа метилирования CpG-островков (CIMP), наличием мутации

в гене BRAF и получил название MSI-иммунный. Второй подтип CMS2 – канонический, характеризуется наличием высокого уровня соматических копий (SCNA), активацией MYC и сигнального пути WNT. CMS3 или третий подтип – метаболический, к нему можно отнести опухоли, имеющие смешанный статус MSI, низкий уровень SCNA и CIMP, наличие мутации в гене KRAS. Четвертый CMS4 – мезенхимальный – с наличием высокого уровня SCNA, стромальной инфильтрации, активацией TGFβ и ангиогенеза. При этом авторы не только распределяют колоректальную карциному в определенные подтипы с учетом их молекулярно-генетических особенностей, но и дают прогноз относительно выживаемости пациентов [12].

Так, например, пациенты с CMS1 имеют меньше шансов выжить после рецидива заболевания нежели пациенты с другими подтипами, а пациенты с CMS4 имеют наиболее худший прогноз по общей выживаемости без рецидива по сравнению с другими подтипами.

Однако и этой классификации недостаточно, так как причина прогрессирования КРР также связана с молекулярной гетерогенностью опухоли, являющейся частью эволюционного и временного процесса [14, 15]. Гетерогенность также расценивается как причина резистентности к проводимой противоопухолевой терапии (рис. 1).

Зачастую гетерогенность опухоли обусловлена изменением в сигнальном пути RAS, который, в свою очередь, является составляющей каскада RAS-MEK-ERK. Для преодоления резистентности к ингибиторам EGFR используются комбинации лекарственных препаратов, в первую очередь

Таблица 1. Молекулярные подтипы колоректального рака [12]

CMS1 (иммунный)	CMS2 (канонический)	CMS3 (метаболический)	CMS4 (мезенхимальный)
14 %	37 %	13 %	23 %
Повышенная экспрессия генов MSI; Высокий уровень эпителиальной дифференцировки; Высокая мутационная активность	Эпителиальная дифференцировка; Высокая соматическая копияность	Смешанный статус по MSI; Низкий уровень эпителиальной дифференцировки; Низкая соматическая копияность	Эпителиально-мезенхимальный переход; Высокая соматическая копияность
Мутации BRAF		Мутации KRAS	
Иммунная инфильтрация	Активация сигнального пути WNT и MYC	Метаболическая дисрегуляция	Активация TGF-β; Стромальная инфильтрация; Ангиогенез

Примечание: MSI – микросателлитная нестабильность; TGF – трансформирующий фактор роста

антиEGFR [16]. Но и такой подход дает лишь незначительное улучшение выживаемости пациентов с метастатическим КРР. С целью поиска альтернативных путей преодоления резистентности к проводимой терапии, а также маркеров эффективности лекарственных препаратов проводится генотипирование опухоли на основе образцов крови, изучается влияние иммунной системы на опухолевую ткань, в том числе поиск новых биомаркеров.

В классификации, предложенной Guinney и соавт. [12], частично затрагиваются иммунологические характеристики КРР, в частности CMS1 подтип характеризуется наличием инфильтрации иммунными клетками опухолевой стромы. Помимо этого, данный подтип несет в себе способность к высокому уровню мутационной активности с образованием неоантигенов (возникающих в результате соматической мутации опухолевой клетки), стимулирующих противоопухолевый иммунный ответ. Этим и объясняется высокая иммуногенность опухоли и инфильтрация ее иммунными клетками, особенно активированными лимфоцитами – CD8+ Т-клетками, CD4+ Т-клетками памяти, Th1, активированными дендритными клетками, NK-клетками и макрофагами M1. Также известно, что опухоли CMS1 подтипа способны экспрессировать гены с последующим высвобождением в межклеточное пространство CXCL9 и CXCL10, принимающих участие в хемотаксисе Т-клеток, а также IL-15, IFN γ , CXCL13 и др. [17]. Кроме того, показано, что экспрессия молекул иммунных контрольных точек

(PD-1, PD-L1, CTLA-4) опухоли этого подтипа позволяет им уклоняться от иммунного надзора [18], хотя и предполагает эффективность применения иммунотерапии ингибиторами этих контрольных точек в лечении таких опухолей.

Подтип CMS2 характеризуется низким уровнем лимфоцитов, моноцитов и миелоидных клеток, а, следовательно, слабым противоопухолевым ответом. Помимо этого, опухоли «канонического» подтипа практически не экспрессируют PD-1, PD-L1 [12].

Для опухолей, относящихся к подтипу CMS3, как и для опухолей с подтипом CMS2, характерен иммунологически обедненный клеточный состав. Однако в отличие от предыдущей подгруппы, опухолевые клетки несут на своей поверхности PD-L1, в их микроокружении имеются Th17, «наивные» В- и Т-клетки [12, 19, 20]. Такое микроокружение, по-видимому, не может обеспечить эффективный противоопухолевый ответ, т.к. у Th17 описаны проонкогенные свойства, а «наивные» лимфоциты не обладают функциональной активностью.

Четвертая подгруппа колоректальных карцином характеризуется высоким уровнем инфильтрирующих лимфоцитов и макрофагов, с фенотипом M2, тогда как количество M1 снижено. Также обнаруживается высокое содержание регуляторных Т-клеток (T-reg), а концентрация CD8+, CD4+ Т-клеток снижена. Наличие TGF- β , CXCL12 и VEGF способствует поддержанию воспалительной среды и, как следствие, обуславливает развитие и прогрессирование опухоли [12, 13, 19, 20].

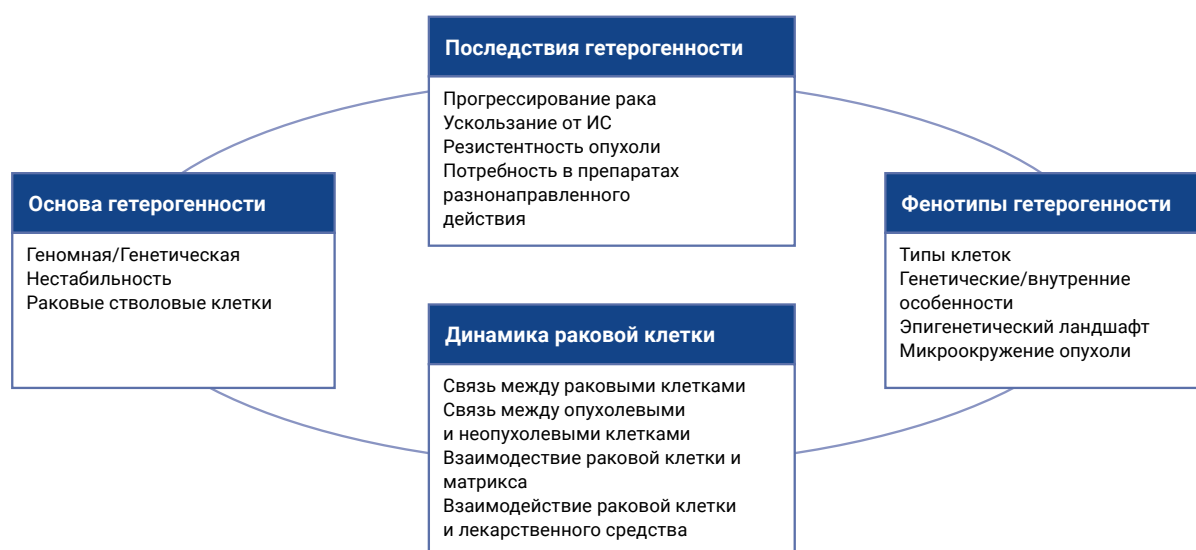


Рис. 1. Принципы эволюционной и временной гетерогенности рака [14]

Ряд авторов считает, что, зная иммунологическую, молекулярно-генетическую составляющую различных подтипов колоректального рака, можно предварительно прогнозировать ответ на проводимое противоопухолевое лечение [13, 19, 20].

В настоящее время активно исследуются иммунологические маркеры в качестве прогностических показателей прогрессирования [19–21], в частности не только тип иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, входящих в состав опухолевого микроокружения, но и плотность инфильтрации этими клетками. При этом подход к изучению может быть комплексным или мультиплексным и однофакторным – исследование конкретных биомаркеров. Актуальность исследования иммунологических маркеров обусловлена участием иммунных клеток в прогрессировании рака [22, 23]. Цитокины и хемокины как формируют воспалительную среду, так и активируют противоопухолевый иммунитет. Например, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ стимулируют ответ на опухолевые антигены, а прогрессированию опухоли способствуют IL-6, IL-17A, IL-22, IL-23; влияют на неоангиогенез, рост и выживаемость опухолевых клеток – TNF- α , лиганды EGFR, TGF- β , IL-6 [24]. Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) занимают ключевую роль в развитии как воспалительной реакции, так и в процессах прогрессирования, а также являются источником широкого спектра цитокинов.

Макрофаги – наиболее распространенные иммунные клетки в микроокружении колоректальной

карциномы. Макрофаги способны не только влиять на процессы воспаления в микроокружении, но и участвуют в канцерогенезе и прогрессировании опухоли. Помимо этого, TAM способны модулировать ответ на стандартные методы лечения (химиотерапия, лучевая терапия, терапия препаратами, подавляющими неоангиогенез), приводя к развитию резистентности и последующей прогрессии опухоли [25–28]. Так, например, экспрессия макрофагами IL-6 и TNF- α способствует передаче сигналов опухолевыми клетками и развитию резистентности к противоопухолевой терапии. Инвазии неопластических клеток способствует целенаправленное высвобождение цитокинов/хемокинов, таких как EGF, CCCL18, IL-4. В процессах неоангиогенеза макрофаги принимают участие путем стимуляции экспрессии VEGF-A эндотелиальными клетками, что в свою очередь приводит к образованию аномальной сосудистой сети, которая характеризуется излишней разветвленностью, большим количеством капилляров, отсутствием герметичности сосудов, изменяя тем самым гемодинамику в опухолевой ткани, затрудняя доставку лекарственных веществ. Макрофаги также способны влиять на цитотоксические лимфоциты, модулируя иммунный ответ. Угнетение ответа цитотоксических Т-лимфоцитов может происходить посредством экспрессии лигандов семейства B7 или путем высвобождения IL-10 через CCL22 с подавлением продукции IL-12 дендритными клетками.

GROUP A	GROUP B	GROUP C	GROUP D
14 %	26 %	16 %	43 %
MSI-H (82 %)	MSS (86 %)	MSS (94 %)	MSS (75 %),
Right side (82 %)	Left side (63 %)	Left side (94 %)	MSI (25 %)
CIMP high (68 %)	CIMP negative (77 %)	CIMP negative (66 %)	Left side
BRAF mt (50 %)	BRAF mt (4 %)	BRAF mt (3 %)	CIMP negative (69 %)
KRAS mt (18 %)	KRAS mt (47 %)	KRAS mt (22 %)	KRAS mt (49 %),
PI3K mt (39 %)	TP53 mt (65 %)	TP53 mt (62 %)	NRAS mt (13 %)

Рис. 2. Кластерное типирование иммунного ответа (CIRC)

Таблица 2. Гены кластеров, координирующих иммунный ответ [33]							
Группа	Гены						
Группа А	HLA-DQA1	HLA-DQA2	HLA-DRB5	HLA-DMA	PDCD1LG2	ICAM1	CD274
Группа В	STAT1	IRF1	IFNG	CTLA4	TBX21	CCL5	LAG-3
Группа С	CD247	ICOS	IL18RAP	GNLY	CXCL10	HLA-DPB1	HLA-DPA1
Группа D	HLA-DMB	HLA-DRA	HLA-DMA	CD80	HLA-DOA	CD4	HAVCR2

Иммуносупрессивную роль играют регуляторные Т-клетки (T-reg) за счет выработки противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β [29]. Нередко наблюдается В-клеточная инфильтрация при КРР благодаря большому представительству этих клеток в третичных лимфоидных структурах, которые происходят из периферической лимфоидной ткани при длительном воздействии воспалительных сигналов, опосредованных хемокинами и цитокинами [30]. В-клетки в микроокружении опухоли наряду с Т-клеточным компонентом (цитотоксические CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клетки, другие субпопуляции Т-клеток) ассоциированы с благоприятным прогнозом. Однако присутствие макрофагов в микроокружении КРР стимулирует развитие воспаления и, как следствие, оказывает влияние на прогрессирование опухоли [31].

Явления, происходящие в иммунокомпетентных клетках микроокружения КРР, могут различаться и на молекулярно-генетическом уровне. Так, Laghi L. и соавт., в 2020 г. опубликовали работу, направленную на выявление связи между генетической и иммунной составляющей колоректального рака [32]. Известно, что опухоли с MSI имеют большое количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs), однако опухоли с MSS, также могут иметь высокий уровень TILs. Благоприятный прогноз при КРР ассоциирован с высоким уровнем TILs, что в свою очередь может являться биомаркером для выявления когорты пациентов с низкой вероятностью рецидива заболевания и влиять на выбор терапии.

Поиск биомаркеров, способных прогнозировать эффективность проводимой терапии при КРР, продолжается. Lal N. и соавт. опубликовали работу о иммуногеномной стратификации колоректальной карциномы, используемой для описания ответа на иммунотерапию КРР [33]. Основой для стратификации было кластерное типирование иммунного

ответа (CIRC) (рис. 2) [33], подразделяющее пациентов с КРР на четыре группы в зависимости от уровня экспрессии совокупности генов, не полностью совпадающие с молекулярно-генетическими субтипами (табл. 2).

Стратификация связывает генетику и иммунобиологию КРР. При этом были найдены соответствия экспрессии иммунных контрольных точек и генов цитокинов/хемокинов с экспрессией некоторых вариантов главного комплекса гистосовместимости HLA (табл. 2).

Для группы А характерно MSI-H и мутации гена POLE, высокая мутационная нагрузка и высокая иммунная инфильтрация, что может быть полезно при применении препаратов ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Тогда как в группе D и В присутствовали мутации в генах семейства RAS, и эти пациенты были устойчивы к терапии ИКТ. Тем не менее, продолжает оставаться вопросом, на какую из классификаций КРР ориентироваться при прогнозировании ответа на лечение, в частности, на иммунотерапию [34]. Разработка новых подходов к стратификации пациентов с КРР продолжается, как и поиск новых направлений для устранения резистентности в популяции пациентов, устойчивых к имеющимся методам лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевое микроокружение иммунными клетками играет одну из ключевых ролей в процессах прогрессирования колоректального рака и механизмах развития резистентности к проводимой терапии, что может быть значимо для персонализированного подхода к противоопухолевому лечению и поиску предиктивных маркеров эффективности проводимой терапии, в том числе иммунологических.

Список источников

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
4. Осомбаев М. Ш., Джекшенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеєв М. А. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021;1(7):37–42. <https://doi.org/10.17513/srms.1169>, EDN: LYEMDE

5. Водолажский Д. И., Антонец А. В., Двадненко К. В., Владимирова Л. Ю., Геворкян Ю. А., Касаткин В. Ф. и др. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов Юга России. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014;1(1):65–68.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им.П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с.
7. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 20;5(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
8. Giordano G, Remo A, Porras A, Pancione M. Immune Resistance and EGFR Antagonists in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 31;11(8):1089. <https://doi.org/10.3390/cancers11081089>
9. Woolston A, Khan K, Spain G, Barber LJ, Griffiths B, Gonzalez-Exposito R, et al. Genomic and Transcriptomic Determinants of Therapy Resistance and Immune Landscape Evolution during Anti-EGFR Treatment in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. 2019 Jul 8;36(1):35–50.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.05.013>
10. Malki A, ElRuz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 24;22(1):130. <https://doi.org/10.3390/ijms22010130>
11. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
12. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
13. Wang Y, Han G, Wang K, Liu G, Wang R, Xiao H, et al. Tumor-derived GM-CSF promotes inflammatory colon carcinogenesis via stimulating epithelial release of VEGF. *Cancer Res*. 2014 Feb 1;74(3):716–726. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1459>
14. Gaiani F, Marchesi F, Negri F, Greco L, Malesci A, de'Angelis GL, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Progression: Molecular Gas and Brakes. *Int J Mol Sci*. 2021 May 15;22(10):5246. <https://doi.org/10.3390/ijms22105246>
15. Hunter KW, Amin R, Deasy S, Ha NH, Wakefield L. Genetic insights into the morass of metastatic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2018 Apr;18(4):211–223. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.126>
16. Реутова Е. В., Лактионов К. К., Ардзинба М. С., Нелюбина Л. А., Арзуманян А. Л. Приобретенная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR: пути преодоления. *Медицинский Совет*. 2017;(14):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-14-24-28>
17. Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, Pilati C, Buttard B, Lacroix L, et al. Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Aug 15;22(16):4057–4066. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2879>
18. Karpinski P, Rossowska J, Sasiadek MM. Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017 Dec 1;8(62):105299–105311. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22169>
19. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2019 Dec 1;125(23):4139–4147. <https://doi.org/10.1002/cncr.32163>
20. Okita A, Takahashi S, Ouchi K, Inoue M, Watanabe M, Endo M, et al. Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18698–18711. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24617>
21. Zafari N, Khosravi F, Rezaee Z, Esfandyari S, Bahraei M, Bahramy A, et al. The role of the tumor microenvironment in colorectal cancer and the potential therapeutic approaches. *J Clin Lab Anal*. 2022 Aug;36(8):e24585. <https://doi.org/10.1002/jcla.24585>
22. Никипелова Е. А., Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Владимирова 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
23. 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>

24. Mager LF, Wasmer MH, Rau TT, Krebs P. Cytokine-Induced Modulation of Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2016 Apr 19;6:96. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00096>
25. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell.* 2015 Apr 13;27(4):462–472. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.02.015>
26. Coffelt SB, de Visser KE. Immune-mediated mechanisms influencing the efficacy of anticancer therapies. *Trends Immunol.* 2015 Apr;36(4):198–216. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.02.006>
27. Engblom C, Pfirschke C, Pittet MJ. The role of myeloid cells in cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* 2016 Jul;16(7):447–462. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.54>
28. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014 Jul 17;41(1):49–61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>
29. Whiteside TL. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? *Semin Cancer Biol.* 2012 Aug;22(4):327–334. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.03.004>
30. Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, Fridman WH. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2019 Jun;19(6):307–325. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0144-6>
31. Liu Q, Yang C, Wang S, Shi D, Wei C, Song J, et al. Wnt5a-induced M2 polarization of tumor-associated macrophages via IL-10 promotes colorectal cancer progression. *Cell Commun Signal.* 2020 Mar 30;18(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00557-2>
32. Laghi L, Negri F, Gaiani F, Cavalleri T, Grizzi F, De' Angelis GL, et al. Prognostic and Predictive Cross-Roads of Microsatellite Instability and Immune Response to Colon Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 18;21(24):9680. <https://doi.org/10.3390/ijms21249680>
33. Lal N, Beggs AD, Willcox BE, Middleton GW. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2015 Mar;4(3):e976052. <https://doi.org/10.4161/2162402X.2014.976052>
34. Zheng X X, Ma Y, Bai Y, Huang T, Lv X, Deng J, et al. Identification and validation of immunotherapy for four novel clusters of colorectal cancer based on the tumor microenvironment. *Front Immunol.* 2022;13:984480. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984480>

Информация об авторах:

Тишина Анна Викторовна  – врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165, ResearcherID: H-2460-2018

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Сагалянц Александр Борисович – д.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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., профессор, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Новикова Инна Арнольдовна – д.м.н., заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, ResearcherID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, ResearcherID: AAI-1311-2020, Scopus Author ID: 6603160432

Вклад авторов:

Дженкова Е. А., Владимирова Л. Ю. – научное руководство, итоговые выводы;
Златник Е. Ю., Тишина А. В. – написание исходного текста;
Сагалянц А. Б., Новикова И. А. – доработка и коррекция текста, итоговые выводы.

Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина✉

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре обсуждаются вопросы, касающиеся уникальности митохондрий, обеспечивающих нормальные клеточные функции, в то же время их участие во многих патологических состояниях организма, а также анализируется существующая литература с целью разъяснения эффективности трансплантации митохондрий при лечении злокачественных заболеваний. Являясь важными и полуавтономными органеллами в клетках, они способны адаптировать свои функции к потребностям соответствующего органа. Возможность митохондрий перепрограммироваться важна для всех типов клеток, которые могут переключаться между состоянием покоя и пролиферацией. Вместе с тем митохондрии опухолей претерпевают адаптивные изменения для ускорения размножения опухолевых клеток в кислой и гипоксической микросреде. Согласно появляющимся данным стало известно, что митохондрии могут выходить за границы клеток, перемещаться между клетками организма. Межклеточный перенос митохондрий естественным образом происходит у людей как нормальный механизм восстановления поврежденных клеток. Выявленный физиологический митохондриальный перенос стал основой для создания современной формы трансплантации митохондрий, включая аутологичную (изогенную), аллогенную и даже ксеногенную трансплантацию. В настоящее время экзогенные здоровые митохондрии используются для лечения некоторых карцином, включая рак молочной железы, рак поджелудочной железы и глиому. Исследование функциональной активности здоровых митохондрий привело к обнаружению и доказательству того, что женские митохондрии обладают более высокой эффективностью подавления пролиферации опухолевых клеток, чем мужские митохондрии. Вместе с тем были описаны тканеспецифические половые различия в морфологии митохондрий и окислительной способности, и лишь немногие исследования показали функциональные половые различия митохондрий при терапии. Рассмотренные в обзоре исследования показывают, что трансплантация митохондрий может быть специфически нацелена на опухоль, с предоставлением доказательств изменений в функции опухоли после введения митохондрий. Таким образом, появление интереснейших данных об уникальных функциях митохондрий свидетельствуют об очевидной необходимости митохондриальной трансплантации.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная терапия, митохондриальный перенос, злокачественные новообразования

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В. Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 60-70. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-7>, <https://elibrary.ru/ymkxii>

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

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

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

ResearcherID: AAG-8731-2019

Scopus Author ID: 6507509066

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Кит О. И. является членом редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 28.02.2023; одобрена после рецензирования 12.08.2023; принята к публикации 27.02.2024

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., 2024

Mitochondrial transplantation: new challenges for cancer

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina ✉

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

ABSTRACT

This review discusses the uniqueness of mitochondria providing normal cellular functions and at the same time involved in many pathological conditions, and also analyzes the scientific literature to clarify the effectiveness of mitochondrial transplantation in cancer treatment. Being important and semi-autonomous organelles in cells, they are able to adapt their functions to the needs of the corresponding organ. The ability of mitochondria to reprogram is important for all cell types that can switch between resting and proliferation. At the same time, tumor mitochondria undergo adaptive changes to accelerate the reproduction of tumor cells in an acidic and hypoxic microenvironment. According to emerging data, mitochondria can go beyond the boundaries of cells and move between the cells of the body. Intercellular transfer of mitochondria occurs naturally in humans as a normal mechanism for repairing damaged cells. The revealed physiological mitochondrial transfer has become the basis for a modern form of mitochondrial transplantation, including autologous (isogenic), allogeneic, and even xenogenic transplantation. Currently, exogenous healthy mitochondria are used in treatment of several carcinomas, including breast cancer, pancreatic cancer, and glioma. Investigation of the functional activity of healthy mitochondria demonstrated and confirmed the fact that female mitochondria are more efficient in suppressing tumor cell proliferation than male mitochondria. However, tissue-specific sex differences in mitochondrial morphology and oxidative capacity were described, and few studies showed functional sex differences in mitochondria during therapy. The reviewed studies report that mitochondrial transplantation can be specifically targeted to a tumor, providing evidence for changes in tumor function after mitochondrial administration. Thus, the appearance of the most interesting data on the unique functions of mitochondria indicates the obvious need for mitochondrial transplantation.

Keywords: mitochondria, mitochondrial therapy, mitochondrial transfer, malignant tumors

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V. Mitochondrial transplantation: New challenges for cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 60-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-7>, <https://elibrary.ru/ymkxii>

For correspondence: Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the 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: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688
ResearcherID: AAG-8731-2019
Scopus Author ID: 6507509066

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Kit O. I. has been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019, however he has no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest

The article was submitted 28.02.2023; approved after reviewing 12.08.2023; accepted for publication 27.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии сыграли фундаментальную роль в эволюции сложных организмов. Являясь важными и полуавтономными органеллами в клетках, они способны адаптировать свои функции к потребностям соответствующего органа. Митохондрии могут перепрограммировать свое целевое назначение на требуемый результат: на исключительное снабжение энергией для поддержания работы клеток сердечной мышцы в течение всей жизни или контролировать обменные процессы в секретирующих органах, например поддерживать работу гепатоцитов и печени. Возможность митохондрий перепрограммироваться важна для всех типов клеток, которые могут переключаться между состоянием покоя и пролиферацией, таких как стволовые клетки и иммунные клетки. Большинство хронических заболеваний характеризуются нарушением регуляции митохондрий, что выявлено при сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболическом синдроме, нейродегенеративных заболеваниях, нарушениях иммунной системы и злокачественных новообразованиях [1–7].

Целью данного обзора явилась оценка новых возможностей в терапии злокачественных новообразований при митохондриальной трансплантации.

Функциональная и дисфункциональная множественность митохондрий

Злокачественные опухоли неизменно перестраивают свой метаболизм, способствуя клеточной пластичности с адаптацией к постоянно меняющейся доступности питательных веществ и приобретению черт агрессивного заболевания, включая способность к метастазированию. Метаболизм рака долгое время приравнивался к преимущественному использованию гликолиза опухолевыми клетками даже при наличии кислорода, так называемому эффекту Варбурга [8]. Однако теперь известно, что функции митохондрий в метаболизме опухоли более широкие: использование окислительной биоэнергетики, изменение окислительно-восстановительного баланса, включение множественных механизмов выживания клеток и ретроградной экспрессии ядерных генов, а также влияние на первичное и метастатическое распространение злокачественной опухоли [9–11]. Интересно, что точно так же, как и дифференцированные клетки, митохондрии выполняют специализированные функции, уникальные

для конкретных органов и тканей. Например, митохондрии в печени в основном участвуют в биосинтетических функциях, а митохондрии в сердце или мышцах в основном осуществляют продукцию аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). Митохондрии в адипоцитах играют решающую роль в регуляции дифференцировки адипоцитов, чувствительности к инсулину и адаптивного термогенеза [12]. Анализ митохондриального протеома, выделенного из различных тканей, таких как мозг, печень, сердце и почки крыс, показал митохондриальную гетерогенность, специализирующуюся на различных функциях между тканями. Аномалии в митохондриях нарушают основные физиологические функции, такие как производство АТФ, окислительное фосфорилирование, производство активных форм кислорода (АФК) и регуляция Ca^{2+} , все это считается митохондриальной дисфункцией. Кроме того, эти уникальные органеллы, имеющие важное значение для нормальной клеточной функции, могут участвовать во многих патологических состояниях. Митохондрии присутствуют в каждой клетке человеческого организма, за исключением красных кровяных телец – эритроцитов. Выработка АТФ митохондриями приводит к образованию небольшого количества потенциально разрушительных свободных радикалов, известных как АФК. Эти радикалы являются вторичными мессенджерами в жизненно важных клеточных сигнальных каскадах для нормальных биологических процессов. Однако накопление побочных продуктов производства АТФ может нанести вред клетке и спровоцировать повреждение клеточных органелл, а также нарушение метаболических процессов [13].

Очевидно, что митохондрии – это важнейшие органеллы, отвечающие за выживание клеток и апоптоз. Здоровые митохондрии необходимы для поддержания нормального функционирования клеток. Вместе с тем накопленные данные исследований указывает на то, что митохондрии опухолей претерпевают адаптивные изменения для ускорения размножения опухолевых клеток в кислой и гипоксической среде [14]. Все больше данных свидетельствует о том, что метаболизм и функции митохондрий незаменимы при онкогенезе и прогрессировании рака, а это делает митохондрии и их функции вероятными мишенями для противоопухолевой терапии [15].

Хотя механизмы митохондриального перепрограммирования при раке в последнее время полу-

чили более пристальное внимание, роль приспособленности органелл в этом процессе широко не рассматривалась [16, 17]. Фактически, микросреда, в которой растет опухоль, крайне неблагоприятна для митохондрий, поскольку неустойчивые концентрации кислорода и окислительные радикалы могут нарушить целостность органелл, дезинтегрировать регулирование множества функций митохондрий и активировать гибель клеток [18]. Поэтому то, как митохондрии справляются с потерей своей «функциональной формы», остается еще не понятным, и влияние некачественных или поврежденных митохондрий на признаки опухоли не изучено [19].

Движение митохондрий как основа для митохондриальной терапии

Эндосимбиотическая теория предполагает, что митохондрии когда-то были первичными свободноживущими одноклеточными организмами, которые, возможно, были поглощены более крупными, вероятно, анаэробными клеточными организмами, чтобы использовать их для более эффективного аэробного производства энергии [20]. Это «усыновление» и миллиарды лет эволюции привели к усложнению эукариот. Доказательством этой теории является то, что митохондрии содержат свою собственную ДНК (мтДНК) в форме кольцевой ДНК, аналогичной той, что обнаружена в бактериях, а также содержит два липидных бислоя. Митохондрии, как и бактерии, оснащены внутриклеточным механизмом, необходимым для производства 13 собственных митохондриальных белков, но при этом используют ядерную ДНК для производства других ключевых белков. Именно благодаря этому эндосимбиотическому происхождению возможна интернализация митохондрий клетками-реципиентами [21].

Появляющиеся данные показывают, что митохондрии могут выходить за границы клеток, перемещаться между клетками млекопитающих, радикально бросая вызов известным до сих пор концепциям внутриклеточной сегрегации митохондрий и наследования митохондриальной ДНК – мтДНК. Их сигнальная роль может распространяться на межклеточную коммуникацию, показывая, что митохондриальный геном и даже целые митохондрии действительно мобильны и могут опосредовать передачу информации между клетками. Этот недавно открытый процесс мобильного переноса митохондрий и мтДНК был назван «момио-мой», чтобы обозначить все «мобильные функции

митохондрий и митохондриального генома» [22]. Митохондриальный межклеточный перенос способствует интеграции митохондрий в эндогенную митохондриальную сеть клеток-реципиентов, способствуя изменению их биоэнергетического статуса и других функциональных свойств клеток-реципиентов не только *in vitro*, но и *in vivo*. Более того, трансклеточный перенос митохондриальных генов может иметь серьезные последствия в патофизиологии митохондриальной дисфункции [23].

Сообщалось, что межклеточный перенос митохондрий естественным образом происходит у людей как нормальный механизм восстановления поврежденных клеток [24, 25]. Это физиологическое явление вдохновило исследователей для создания современной формы трансплантации митохондрий, включая аутологичную (изогенную), аллогенную и даже ксеногенную трансплантацию [4, 26, 27]. Учитывая, что митохондриальная дисфункция может быть в центре разрушительных патологических состояний, перенос митохондрий, называемый трансплантацией митохондрий, обладает высоким терапевтическим потенциалом в современной медицине.

Митохондриальная трансплантация – это инновационная стратегия лечения митохондриальной дисфункции, позволяющая преодолеть ограничения терапии с использованием агентов. Замена, трансплантация или перенос митохондрий – это новое вмешательство и лечение для пациентов с диагнозом митохондриальное заболевание [28]. Митохондриальный перенос основан на концепции таргетной терапии тРНК. Стратегии лечения митохондриальной дисфункции обычно делятся на следующие категории: усиление митохондриального биогенеза; уменьшение дисфункциональных митохондрий и замена их активными; доставка или замена дисфункциональных компонентов; вмешательство в последствия митохондриальной дисфункции и перепрограммирование митохондриального генома [29, 30]. Считается, что митохондрии сохраняются в клетках на протяжении всей их жизни. Предпосылкой для митохондриального переноса является то, что клетка может воспринимать множество различных сигналов окружающей среды и впоследствии осуществлять поглощение, перенос, обработку и интеграцию чужеродного материала. Какие сигналы запускают митохондриальный перенос имеет большое значение для дальнейшей теории и лечения. Текущие данные

доказали, что митохондриальный перенос между клетками часто запускается множественными внутриклеточными и внеклеточными событиями клетки-реципиента. Эти события могут действовать как сигналы «найди меня» или «спаси меня», рекрутируя соответствующие донорские митохондрии для предоставления их клеткам-реципиентам [13].

Несколько исследований *in vitro* показали, что межклеточный перенос митохондрий происходит естественным образом. Когда DsRed-меченные митохондрии, выделенные из мезенхимальных клеток (ЕМС), происходящих из эндометриальных желез матки человека, были совместно инкубированы с изогенными ЕМС в течение 24 часов, с помощью визуализации живых флуоресцентных клеток наблюдали накопление экзогенных митохондрий в цитоплазме реципиентов [31]. В другом исследовании также было замечено, что ксеногенный перенос митохондрий, выделенных из ткани печени мыши, в клетки человека, лишенные функциональных митохондрий (клетки р 0), восстанавливает функцию дыхания [32]. Эти результаты доказывают возможность лечения митохондриальных заболеваний с помощью митохондриальной трансплантации.

В дополнение к наблюдаемому переносу митохондрий в экспериментах *in vitro* представляется актуальным возможность введения митохондрий непосредственно в живые организмы. Митохондрии, используемые для инъекций, могут быть аутологичными, аллогенными или даже ксеногенными. Doulamis I. P. и соавт. вводили аллогенные или аутологичные митохондрии мышечных клеток в поврежденные участки сердца крыс с диабетом, оба варианта митохондрий приводили к восстановлению функции левого желудочка и уменьшению размера инфаркта [33]. Митохондрии можно вводить непосредственно в поврежденную область или в другое место. Например, Lin H. S. и соавт. вводили митохондрии в селезенку для лечения ишемически поврежденной печени [34]. Кроме того, в прошлом исследователи чаще вводили митохондрии непосредственно в региональную ишемическую зону для восстановления повреждения миокарда, а недавно решили вводить митохондрии в левое коронарное устье или коронарную артерию [33, 35]. Локальная внутримозговая или системная внутриартериальная инъекция митохондрий может значительно восстановить область инфаркта мозга и гибель нейрональных клеток [36]. Кроме того, внутриартериальная инъекция или внутрисосуди-

стая доставка митохондрий в кровеносные сосуды выполнялись для лечения острого повреждения почек или повреждения легких [37]. Недавнее исследование показало существование в периферической крови человека неповрежденных и функциональных митохондрий [26]. Более того, существует много доказательств того, что в крови имеется множество митохондриальных компонентов, таких как бесклеточная циркулирующая мтДНК, везикулы митохондриального происхождения и пептиды митохондриального происхождения, и эти компоненты увеличиваются при заболевании [38–40]. Хотя значение их присутствия в крови и их связь с заболеванием неясны, присутствие этих компонентов демонстрирует, что митохондрии могут играть регулируемую сигнал роль через циркуляцию в отдаленных клетках, даже если они фрагментированы. Соответственно, внутрисосудистое введение митохондрий может быть многообещающим, если заранее понять существование митохондрий в крови, биологическую роль митохондриальных компонентов.

Дисфункциональное доминирование злокачественных митохондрий и возможность противодействия

Митохондрии злокачественных клеток играют ключевую роль во взаимодействии опухолевых клеток с микроокружением опухоли [41]. Как показали недавние научные исследования, опухоли состоят не только из злокачественных клеток, они представляют собой сложную систему опухолевых и неопухолевых клеток, которые создают симбиотические отношения в микроокружении опухоли, способствуя выживанию и устойчивости к химиотерапии. Злокачественные клетки способны вытеснять целые митохондрии или некоторые из их компонентов, включая мтДНК, цитохром С и формилированные пептиды в микроокружение опухоли [42]. Они, в свою очередь, функционируют как ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP), высвобождающиеся из поврежденных или «умирающих» клеток и активируют врожденную иммунную систему.

Elliott R. L. и соавт. (2012) установили, что митохондрии, очищенные от иммортализованных, не-трансформированных клеток эпителия молочной железы MCF-12A, могут успешно проникать в клеточные линии рака молочной железы человека и подавлять их в зависимости от дозы. Митохон-

дрии из клеток MCF-12A также могут быть перенесены в клеточные линии MCF-7 рака молочной железы человека, что сопровождается повышенной чувствительностью к химиотерапии доксорубицином, абраксаном или карбоплатином [43]. Это первая публикация, касающаяся переноса митохондрий, способствующих апоптозу злокачественных клеток и повышению чувствительности к лекарственным средствам.

Накапливающиеся данные исследований показывают, что митохондрии опухоли претерпевают адаптивные изменения для ускорения быстрой пролиферации опухолевых клеток в кислой и гипоксической среде [14]. Таким образом, предполагается, что введение здоровых митохондрий в опухолевые клетки обладает высокой эффективностью в предотвращении роста опухоли [44]. В настоящее время экзогенные здоровые митохондрии используются для лечения нескольких карцином, включая рак молочной железы, рак поджелудочной железы и глиому, и была показана отличная противоопухолевая эффективность здоровых митохондрий [45–47]. При этом авторы на основе полученных биохимических данных отмечали факт того, что здоровые митохондрии после митохондриальной трансплантации могут значительно снижать способность к окислительному фосфорилированию (OXPHOS) и индуцировать апоптоз в опухолевых клетках. Однако молекулярный сигнальный механизм этого процесса остается не ясен.

Механизм митохондриального проникновения, иммунные реакции

Межклеточный перенос митохондрий происходит посредством туннельных нанотрубок (ТНТ), внеклеточных везикул (ВВ) и слияния клеток. Недавно в крови и кондиционированной среде для культивирования клеток наблюдали свободные от клеток и цитоплазматической мембраны функционально активные митохондрии [48]. Хотя роль внеклеточных митохондрий в межклеточной коммуникации еще предстоит полностью понять, практические подходы, направленные на перенос интактных митохондрий в клетки-мишени, были разработаны ранее.

Механизм проникновения митохондрий в клетки может быть связан с эндоцитозом, опосредованным макропиноцитозом, поскольку ингибитор макропиноцитоза может предотвращать интернализацию митохондрий клетками. Более того, мито-

хондрии рассматриваются как системные посредники в межклеточных коммуникациях [49]. Известно также, что митохондрии могут быть поглощены различными типами клеток, как было показано в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [50]. Кроме того, митохондрии в крови могут активировать иммунную систему за счет увеличения активности фагоцитов и Т-клеток, что может в определенной степени усилить противоопухолевый эффект митохондрии [51].

На сегодняшний день в некоторых исследованиях обсуждаются иммунные реакции, происходящие во время митохондриальной трансплантации – МТ. Понимание их участия в эффективности МТ было бы ценным для снижения возможных рисков. При существующем митохондриальном заболевании возможна трансплантация митохондрий, полученных из аутологичных клеток, без воспаления и аутоиммунных реакций [52]. Некоторые исследователи полагают, что аутологичная трансплантация митохондрий может иметь более эффективные результаты. Однако в ряде случаев, включая заболевания, связанные с митохондриями, или у некоторых наиболее тяжелых пациентов выделение собственных митохондрий невозможно. С другой стороны, некоторым пациентам требуется несколько серий инъекций. Поэтому в этом плане трансплантация гетерологичных митохондрий неизбежна [53]. Основными возможными проблемами трансплантации гетерогенных митохондрий являются реакции иммунной системы и молекулярный паттерн, связанный с повреждением (DAMP). Следует отметить, что во всех предыдущих исследованиях сообщалось только об одной инъекции митохондрий. А что произойдет после серии инъекций митохондрий в поврежденные ткани? McCully J. D. и соавт. (2017) провели исследование, чтобы узнать поведение иммунной системы после прямых или непрямых аутогенных и аллогенных инъекций, однократных и серийных инъекций, а также различного количества изолированных митохондрий (1×10^5 , 1×10^6 или 1×10^7 митохондрий). Полученные данные показали, что уровень профилей иммунной системы, включая IL-1, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18, IP-10, макрофагальный воспалительный белок MIP-1 α и MIP-1 β не изменился. Единичные или серийные инъекции митохондрий не показали наличия DAMP в тканях реципиента [54]. Ramirez-Barbieri G. и соавт. (2019) исследовали иммунный ответ и связанные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs) у мышей после однократных или многократных внутрибрюшинных инъекций алло-

генных митохондрий и обнаружили, что уровни цитокинов и мтДНК в сыворотке не увеличивались ни после аутологичной, ни после аллогенной митохондриальной инъекции [55].

Особенности митохондрий, связанные с полом

Митохондрии являются почти исключительным наследием матери в эволюции, и при трансплантационной терапии могут возникнуть половые различия в функционировании митохондрий. Ранее сообщалось, что митохондрии самок животных (женские митохондрии) более чувствительны к стрессу и лучше приспособлены для борьбы с неблагоприятными состояниями, поэтому предполагалось, что женские митохондрии обладают различной активностью в противоопухолевом росте по сравнению с митохондриями самцов [56].

В ряде сообщений описывались тканеспецифические половые различия в морфологии митохондрий и окислительной способности, при этом лишь немногие исследования показали функциональные различия митохондрий при терапии. Вместе с тем было показано, что митохондрии женщин имеют более высокое содержание белка и способность к производству АТФ, чем у мужчин [57]. По имеющимся ограниченными данным, женские митохондрии имеют более благоприятную митохондриально-ядерную коммуникацию в ответ на стресс по сравнению с мужскими митохондриями [58].

Yu Z. и соавт. (2021) оценили активность митохондрий, выделенных от самок и самцов мышей, и результаты показали, что женские митохондрии проявляли более высокую активность и способность вырабатывать АТФ, чем мужские митохондрии. Впоследствии противоопухолевые митохондриальные эффекты в ряде экспериментов как на моделях *in vitro*, так и *in vivo*, доказали, что женские митохондрии обладают более высокой эффективностью подавления пролиферации опухолевых клеток, чем мужские митохондрии. Исследование также показало, что женские митохондрии могут вызывать более устойчивый стресс-ответ на транскрипцию гена, чем мужские митохондрии в опухолевых клетках, предполагая, что женские митохондрии более чувствительны к гипоксическому микроокружению опухоли, чем мужские митохондрии, и в конечном итоге приводят к более сильному противоопухолевому эффекту. Авторы использовали интактные митохондрии для изучения их противоопухолевой активности при внутривенном введении. Это исследование

продemonстрировало новое понимание функции митохондрий при развитии меланомы и предполагает, что здоровые митохондрии ингибируют пролиферацию опухолевых клеток, предотвращая транскрипцию опухолевых генов. Общая понижающая регуляция генов приводит к остановке клеточного цикла и застою клеточной пролиферации, а также к активации аутофагии и апоптоза, что в конечном итоге приводит к очевидному ингибированию роста меланомы после митохондриальной трансплантационной терапии [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня митохондриям придается гораздо большее значение, чем «энергетическая установка» в клетках. Митохондриальная трансплантационная терапия была активной областью исследований для лечения заболеваний, связанных с дисфункцией митохондрий, от исследований на животных до клинических испытаний. Тем не менее, специфический механизм, обеспечивающий противоопухолевую активность здоровых митохондрий, еще предстоит охарактеризовать. Механизм межклеточного переноса митохондрий до сих пор остается частично понятым и требует дальнейшего изучения, при этом его таргетирование может обеспечить новые возможности в терапии злокачественных новообразований. Доказательства того, что митохондриальный перенос может происходить сходным образом в солидных и гематологических опухолевых клетках, еще больше повышают важность этого процесса как основы для трансплантации митохондрий. Кроме того, участие митохондриального переноса при прогрессировании рака и развитии химиорезистентности может объяснить еще неясные механизмы действия некоторых противоопухолевых препаратов. Доказано, что терапевтический эффект трансплантации митохондрий является потенциальным методом лечения заболеваний, связанных с митохондриями. Однако есть несколько проблем, которые необходимо преодолеть, чтобы лечение болезни с помощью трансплантации митохондрий могло быть эффективно применено людям.

В большинстве исследований подчеркивается, что изоляция митохондрий должна быть завершена в короткие сроки при низкой температуре, поскольку они очень чувствительны, а их активность и выживаемость быстро снижаются. Кроме

того, в настоящее время не существует метода длительного хранения митохондрий, поэтому их следует использовать сразу после выделения. Следовательно, протокол оптимального метода выделения и хранения митохондрий, который поддерживает их целостность и обеспечивает более длительную выживаемость, должен быть разработан для обеспечения возможности клинического использования.

Поскольку митохондрии легко получить из культивируемых клеток, а технология выделения и сохранения митохондрий становится все более зрелой, ожидается, что в будущем будут созданы крупномасштабные центры донорства митохондрий. Таким образом, когда аутологичная трансплантация не может быть выполнена, можно вовремя найти подходящего донора митохондрий.

Список источников

1. Schirmacher V. Mitochondria at Work: New Insights into Regulation and Dysregulation of Cellular Energy Supply and Metabolism. *Biomedicines*. 2020 Nov 22;8(11):526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110526>
2. Simoes ICM, Morciano G, Lebedzinska-Arciszewska M, Aguiari G, Pinton P, Potes Y, et al. The mystery of mitochondria-ER contact sites in physiology and pathology: A cancer perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165834. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165834>
3. Bruni F. Mitochondria: From Physiology to Pathology. *Life (Basel)*. 2021 Sep 21;11(9):991. <https://doi.org/10.3390/life11090991>
4. Kit OI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Shikhlyarova AI, Przhedetskiy YuV, et al. Influence of standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma on AIF levels in mitochondria in cells of the heart and other somatic organs in female mice. *Cardiometry*. 2021;18(1):113–120. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.113120>, EDN: UYZTGH
5. Popov LD. One step forward: extracellular mitochondria transplantation. *Cell Tissue Res*. 2021 Jun;384(3):607–612. <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03428-5>
6. Xu Y, Yu Y, Yang B, Hui J, Zhang C, Fang H, et al. Extracellular Mitochondrial Components and Effects on Cardiovascular Disease. *DNA Cell Biol*. 2021 Sep;40(9):1131–1143. <https://doi.org/10.1089/dna.2021.0087>
7. Zhou H, Ren J, Toan S, Mui D. Role of mitochondrial quality surveillance in myocardial infarction: From bench to bedside. *Ageing Res Rev*. 2021 Mar;66:101250. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101250>
8. Kossenkova AV, Milcarek A, Notta F, Jang GH, Wilson JM, Gallinger S, et al. Mitochondrial fitness and cancer risk. *PLoS One*. 2022;17(10):e0273520. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273520>
9. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Feb;21(2):85–100. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8>
10. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020 Aug 10;38(2):167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
11. Martinez-Reyes I, Cardona LR, Kong H, Vasan K, McElroy GS, Werner M, et al. Mitochondrial ubiquinol oxidation is necessary for tumour growth. *Nature*. 2020 Sep;585(7824):288–292. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2475-6>
12. Lee JH, Park A, Oh KJ, Lee SC, Kim WK, Bae KH. The role of adipose tissue mitochondria: regulation of mitochondrial function for the treatment of metabolic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 4;20(19):4924. <https://doi.org/10.3390/ijms20194924>
13. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci*. 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
14. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer*. 2019 Nov 11;18(1):157. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9>
15. Dong L, Gopalan V, Holland O, Neuzil J. Mitocans Revisited: Mitochondrial Targeting as Efficient Anti-Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijms21217941>
16. Jia D, Park JH, Jung KH, Levine H, Kaiparettu BA. Elucidating the Metabolic Plasticity of Cancer: Mitochondrial Reprogramming and Hybrid Metabolic States. *Cells*. 2018 Mar 13;7(3):21. <https://doi.org/10.3390/cells7030021>
17. Li J, Agarwal E, Bertolini I, Seo JH, Caino MC, Ghosh JC, et al. The mitophagy effector FUNDC1 controls mitochondrial reprogramming and cellular plasticity in cancer cells. *Sci Signal*. 2020 Jul 28;13(642):eaaz8240. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaz8240>
18. Damaghi M, West J, Robertson-Tessi M, Xu L, Ferrall-Fairbanks MC, Stewart PA, et al. The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 19;118(3):e2011342118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011342118>

19. Humpton TJ, Alagesan B, DeNicola GM, Lu D, Yordanov GN, Leonhardt CS, et al. Oncogenic KRAS Induces NIX-Mediated Mitophagy to Promote Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2019 Sep;9(9):1268–1287. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1409>
20. Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria for proof. *Symp Soc Exp Biol.* 1975;(29):21–38.
21. Hosseinian S, Ali Pour P, Kheradvar A. Prospects of mitochondrial transplantation in clinical medicine: Aspirations and challenges. *Mitochondrion.* 2022 Jul;65:33–44. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.04.006>
22. Singh B, Modica-Napolitano JS, Singh KK. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. *Semin Cancer Biol.* 2017 Dec;47:1–17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.05.004>
23. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>
24. Levoux J, Prola A, Lafuste P, Gervais M, Chevallier N, Koumaiha Z, et al. Platelets Facilitate the Wound-Healing Capability of Mesenchymal Stem Cells by Mitochondrial Transfer and Metabolic Reprogramming. *Cell Metab.* 2021 Feb 2;33(2):283–299. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.006>
25. Walters HE, Cox LS. Intercellular Transfer of Mitochondria between Senescent Cells through Cytoskeleton-Supported Intercellular Bridges Requires mTOR and CDC42 Signalling. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6697861. <https://doi.org/10.1155/2021/6697861>
26. Ali Pour P, Hosseinian S, Kheradvar A. Mitochondrial transplantation in cardiomyocytes: foundation, methods, and outcomes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Sep 1;321(3):C489–C503. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00152.2021>
27. Doulamis IP, Guariento A, Duignan T, Kido T, Orfany A, Saeed MY, et al. Mitochondrial transplantation by intra-arterial injection for acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Sep 1;319(3):F403–F413. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00255.2020>
28. Park A, Oh M, Lee SJ, Oh KJ, Lee EW, Lee SC, et al. Mitochondrial Transplantation as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 30;22(9):4793. <https://doi.org/10.3390/ijms22094793>
29. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell.* 2020 Apr 2;181(1):168–188. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.051>
30. Sidarala V, Pearson GL, Parekh VS, Thompson B, Christen L, Gingerich MA, et al. Mitophagy protects β cells from inflammatory damage in diabetes. *JCI Insight.* 2020 Dec 17;5(24):e141138. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141138>
31. Kitani T, Kami D, Kawasaki T, Nakata M, Matoba S, Gojo S. Direct human mitochondrial transfer: a novel concept based on the endosymbiotic theory. *Transplant Proc.* 2014 May;46(4):1233–1236. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.133>
32. Katrangi E, D'Souza G, Boddapati SV, Kulawiec M, Singh KK, Bigger B, et al. Xenogenic transfer of isolated murine mitochondria into human rho0 cells can improve respiratory function. *Rejuvenation Res.* 2007 Dec;10(4):561–570. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0575>
33. Doulamis IP, Guariento A, Duignan T, Orfany A, Kido T, Zurakowski D, et al. Mitochondrial transplantation for myocardial protection in diabetic hearts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 May 1;57(5):836–845. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz326>
34. Lin HC, Liu SY, Lai HS, Lai IR. Isolated mitochondria infusion mitigates ischemia-reperfusion injury of the liver in rats. *Shock.* 2013 Mar;39(3):304–310. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318283035f>
35. Blitzer D, Guariento A, Doulamis IP, Shin B, Moskowitzova K, Barbieri GR, et al. Delayed Transplantation of Autologous Mitochondria for Cardioprotection in a Porcine Model. *Ann Thorac Surg.* 2020 Mar;109(3):711–719. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.06.075>
36. Huang PJ, Kuo CC, Lee HC, Shen CI, Cheng FC, Wu SF, et al. Transferring Xenogenic Mitochondria Provides Neural Protection Against Ischemic Stress in Ischemic Rat Brains. *Cell Transplant.* 2016;25(5):913–927. <https://doi.org/10.3727/096368915X689785>
37. Patananan AN, Sercel AJ, Wu TH, Ahsan FM, Torres A, Kennedy SAL, et al. Pressure-Driven Mitochondrial Transfer Pipeline Generates Mammalian Cells of Desired Genetic Combinations and Fates. *Cell Rep.* 2020 Dec 29;33(13):108562. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108562>
38. Lindqvist D, Wolkowitz OM, Picard M, Ohlsson L, Bersani FS, Fernström J, et al. Circulating cell-free mitochondrial DNA, but not leukocyte mitochondrial DNA copy number, is elevated in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Jun;43(7):1557–1564. <https://doi.org/10.1038/s41386-017-0001-9>
39. Miller B, Kim SJ, Kumagai H, Mehta HH, Xiang W, Liu J, et al. Peptides derived from small mitochondrial open reading frames: Genomic, biological, and therapeutic implications. *Exp Cell Res.* 2020 Aug 15;393(2):112056. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112056>

40. Picca A, Beli R, Calvani R, Coelho-Júnior HJ, Landi F, Bernabei R, et al. Older Adults with Physical Frailty and Sarcopenia Show Increased Levels of Circulating Small Extracellular Vesicles with a Specific Mitochondrial Signature. *Cells*. 2020 Apr 15;9(4):973. <https://doi.org/10.3390/cells9040973>
41. Sahinbegovic H, Jelinek T, Hrdinka M, Bago JR, Turi M, Sevcikova T, et al. Intercellular Mitochondrial Transfer in the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 4;12(7):1787. <https://doi.org/10.3390/cancers12071787>
42. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018 Aug;18(4):e27. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e27>
43. Elliott RL, Jiang XP, Head JF. Mitochondria organelle transplantation: introduction of normal epithelial mitochondria into human cancer cells inhibits proliferation and increases drug sensitivity. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(2):347–354. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2283-2>
44. Rushande AM, Kuwahara Y, Roudkenar MH. Mitochondrial transplantation as a potential and novel master key for treatment of various incurable diseases. *Cytotechnology*. 2019 Apr;71(2):647–663. <https://doi.org/10.1007/s10616-019-00302-9>
45. Fu A., Hou Y., Yu Z., Zhao Z., Liu X. Healthy mitochondria inhibit the metastatic melanoma in lungs. *Int J Biol Sci*. 2019;15:2707–2718. <https://doi.org/10.7150/ijbs.38104>
46. Chang JC, Chang HS, Wu YC, Cheng WL, Lin TT, Chang HJ, et al. Mitochondrial transplantation regulates antitumour activity, chemoresistance and mitochondrial dynamics in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jan 23;38(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1028-z>
47. Sun C, Liu X, Wang B, Wang Z, Liu Y, Di C, et al. Endocytosis-mediated mitochondrial transplantation: Transferring normal human astrocytic mitochondria into glioma cells rescues aerobic respiration and enhances radiosensitivity. *Theranostics*. 2019;9(12):3595–3607. <https://doi.org/10.7150/thno.33100>
48. Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020 Mar;34(3):3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917RR>
49. Zhao Z, Yu Z, Hou Y, Zhang L, Fu A. Improvement of cognitive and motor performance with mitotherapy in aged mice. *Int J Biol Sci*. 2020;16(5):849–858. <https://doi.org/10.7150/ijbs.40886>
50. Fu A. Mitotherapy as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases. *Curr Mol Pharmacol*. 2020;13(1):41–49. <https://doi.org/10.2174/1874467212666190920144115>
51. Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Aranda JF, Oller J, Carrasco E, Gabandé-Rodríguez E, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science*. 2020 Jun 19;368(6497):1371–1376. <https://doi.org/10.1126/science.aax0860>
52. Chen Y, Yang F, Chu Y, Yun Z, Yan Y, Jin J. Mitochondrial transplantation: opportunities and challenges in the treatment of obesity, diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Transl Med*. 2022 Oct 22;20(1):483. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03693-0>
53. Roushandeh AM, Kuwahara Y, Roudkenar MH. Mitochondrial transplantation as a potential and novel master key for treatment of various incurable diseases. *Cytotechnology*. 2019 Apr;71(2):647–663. <https://doi.org/10.1007/s10616-019-00302-9>
54. McCully JD, Cowan DB, Emani SM, Del Nido PJ. Mitochondrial transplantation: From animal models to clinical use in humans. *Mitochondrion*. 2017 May;34:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.03.004>
55. Ramirez-Barbieri G, Moskowitsova K, Shin B, Blitzer D, Orfany A, Guariento A, et al. Alloreactivity and allorecognition of syngeneic and allogeneic mitochondria. *Mitochondrion*. 2019 May;46:103–115. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.03.002>
56. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, et al. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci (Lond)*. 2017 May 1;131(9):803–822. <https://doi.org/10.1042/CS20160485>
57. Beaudry KM, Devries MC. Sex-based differences in hepatic and skeletal muscle triglyceride storage and metabolism 1. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019 Aug;44(8):805–813. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0635>
58. Demarest TG, McCarthy MM. Sex differences in mitochondrial (dys)function: Implications for neuroprotection. *J Bioenerg Biomembr*. 2015 Apr;47(1–2):173–188. <https://doi.org/10.1007/s10863-014-9583-7>
59. Yu Z, Hou Y, Zhou W, Zhao Z, Liu Z, Fu A. The effect of mitochondrial transplantation therapy from different gender on inhibiting cell proliferation of malignant melanoma. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2021–2033. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59581>

Информация об авторах:

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

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

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

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

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное редактирование;
Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии.



ФГБУ "НМИЦ онкологии"
МИНЗДРАВА РОССИИ

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

South Russian Journal of Cancer
PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

www.cancersp.com

