



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. **6** № **1/2025**

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 результаты 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 17.03.2025

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

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

Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Костин Андрей Александрович,
чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, 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.

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
South Russian Journal of Cancer

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences.

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;

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

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.

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

Published 17.03.2025

- 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.

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

Sergei A. Ivanov,

Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Andrey D. Kaprin,

Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological Centre, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Andrey A. Kostin,

Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

Особенности диагностики скрытой формы гепатита В у онкологических больных <i>Е. А. Шевякова, Т. А. Зыкова, Л. А. Великородная, А. В. Шапошников</i>	6
Качество жизни больных раком желудка после радикального хирургического лечения в зависимости от статуса восстановления дуоденального пассажа <i>О. М. Асипович, И. Б. Уваров, В. А. Порханов</i>	15
Локальные уровни лимфоцитов и цитокинов у больных раком ободочной кишки при субкомпенсированной кишечной непроходимости <i>Н. И. Симоненко, Е. Ю. Златник, Е. А. Дженкова, О. Г. Шульгина, Е. С. Бондаренко, А. Ю. Максимов, А. А. Маслов, А. В. Снежко</i>	24
Микрокомпьютерная визуализация <i>in vivo</i> ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы с применением контраста на основе наночастиц $\text{LaF}_3:\text{Ce}(5\%)\text{Tb}(15\%)$ <i>Д. В. Ходакова, А. С. Гончарова, К. С. Еремин, С. В. Гурова, З. М. Гаджимагомедова, О. Е. Положенцев, А. В. Галина, А. А. Шульга, И. В. Головинов, Т. М. Кечерюкова</i>	32
Анализ дополнительных факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в печень <i>Д. В. Семенов, Р. В. Орлова, В. И. Широкоград, С. В. Кострицкий</i>	41
Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриоидной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки <i>Е. И. Сурикова, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, В. А. Бандовкина, Л. А. Немашкалова, И. В. Нескубина, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина, М. А. Рогозин, Е. В. Вереникина, М. Л. Адамян</i>	50

ORIGINAL ARTICLES

Features of occult hepatitis B diagnostics in cancer patients <i>E. A. Shevyakova, T. A. Zykova, L. A. Velikorodnaya, A. V. Shaposhnikov</i>	6
Quality of life of gastric cancer patients after radical surgery depending on the status of the duodenal passage <i>O. M. Asipovich, I. B. Uvarov, V. A. Porkhanov</i>	15
Local levels of lymphocytes and cytokines in colon cancer patients with bowel obstruction <i>N. I. Simonenko, E. Yu. Zlatnik, E. A. Dzhenkova, O. G. Shulgina, E. S. Bondarenko, A. Yu. Maksimov, A. A. Maslov, A. V. Snezhko</i>	24
<i>In vivo</i> microcomputed tomography visualization of a hepatocellular carcinoma orthotopic model using a contrast based on LaF ₃ :Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles <i>D. V. Khodakova, A. S. Goncharova, K. S. Eremin, S. V. Gurova, Z. M. Gadzhimagomedova, O. E. Polozhentsev, A. V. Galina, A. A. Shulga, I. V. Golovinov, T. M. Kecheryukova</i>	32
Analysis of additional prognostic factors in patients with renal cancer metastases to the liver <i>D. V. Semenov, R. V. Orlova, V. I. Shirokorad, S. V. Kostritsky</i>	41
Free radical oxidation and antioxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation <i>E. I. Surikova, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, V. A. Bandovkina, L. A. Nemashkalova, I. V. Neskubina, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, M. A. Rogozin, E. V. Verenikina, M. L. Adamyan</i>	50



Особенности диагностики скрытой формы гепатита В у онкологических больных

Е. А. Шевякова[✉], Т. А. Зыкова, Л. А. Великородная, А. В. Шапошников

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

✉ eash.2016@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ частоты выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров HBsAg-негативного гепатита В среди онкологических больных.

Материалы и методы. Исследовали сыворотки крови больных, госпитализированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016 по 2023 гг. Исследовано 41523 образца на HBsAg, 2035 – на суммарные анти-HBcore, из них 958 – одновременно на HBsAg и анти-HBcore методами иммуноферментного (ИФА) или иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА), 1380 образцов – на наличие ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Результаты. Распространенность HBsAg среди онкологических больных составила 2,5 % (1051/41523), анти-HBcore – 23,7 % (483/2035). Одновременное обследование на HBsAg и анти-HBcore позволило выявить различные сочетания маркеров. Среди вариантов, положительных хотя бы по одному маркеру, самым распространенным оказался HBsAg-негативный, но анти-HBcore-положительный. Количество таких больных в среднем составило 20,6 % (197/958). Одновременное присутствие обоих маркеров было отмечено в среднем у 4,6 % больных (44/958). Не было выявлено ни одного случая изолированного выявления HBsAg. Всего число лиц, инфицированных ВГВ, составило 25,2 % (241/958). Из них HBsAg-негативными оказались 81,7 % (197/241).

Было выявлено 219 образцов с наличием ДНК ВГВ в плазме крови. Из них 19 были обследованы одновременно на наличие HBsAg, анти-HBcore. У большинства (78,9 %) присутствовали все три маркера. HBsAg-негативными, но ДНК-положительными были 21,1 % (скрытая форма инфекции), из них 15,8 % – анти-HBcore-положительными, а 5,3 % не имели ни одного серологического маркера.

Заключение. Обнаружение антител к HBcoreAg при отсутствии HBsAg может свидетельствовать о наличии скрытой формы гепатита В, которая в условиях медикаментозной иммуносупрессии способна перейти в активную форму. Выявленный существенный процент онкологических больных со скрытым вариантом гепатита В подчеркивает необходимость расширения числа диагностических маркеров для скрининга. Дополнительное тестирование на анти-HBcore может существенно повысить вероятность выявления ВГВ на этапе догоспитального обследования.

Ключевые слова: скрытый вирусный гепатит В, реактивация ВГВ, онкологические заболевания

Для цитирования: Шевякова Е. А., Зыкова Т. А., Великородная Л. А., Шапошников А. В. Особенности диагностики скрытой формы гепатита В у онкологических больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-1>, <https://elibrary.ru/dkfrou>

Для корреспонденции: Шевякова Елена Андреевна – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

E-mail: eash.2016@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220

ResearcherID: U-3551-2019

Scopus Author ID: 57201476270

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 30/1 от 18.12.2015 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 11.06.2024; одобрена после рецензирования 10.01.2025; принята к публикации 03.02.2025

© Шевякова Е. А., Зыкова Т. А., Великородная Л. А., Шапошников А. В., 2025

Features of occult hepatitis B diagnostics in cancer patients

E. A. Shevyakova[✉], T. A. Zykova, L. A. Velikorodnaya, A. V. Shaposhnikov

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

✉ eash.2016@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Analysis of the frequency of detection of HBsAg-negative hepatitis B serological and molecular biological markers in cancer patients.

Materials and methods. The blood serum samples of patients hospitalized at the National Medical Research Centre for Oncology in 2016–2023 were studied. 41,523 samples were tested for HBsAg, 2,035 for anti-HBcore, of which 958 were tested simultaneously for both markers using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or chemiluminescent immunoassay (CLIA). 1,380 samples were tested for the presence of hepatitis B virus (HBV) DNA in blood plasma using real time polymerase chain reaction (qPCR).

Results. The HBsAg prevalence in cancer patients accounted for 2.5 % (1051/41523), 23.7 % (483/2035) for anti-HBcore. Simultaneous examination for HBsAg and anti-HBcore revealed various combinations of markers. Among HBV-positive variants, the most common was the combination anti-HBcore+HBsAg-. The average number of such patients was 20.6 % (197/958). The simultaneous presence of both markers was noted in 4.6 % of patients (44/958). There were no isolated HBsAg detection cases. The total number of HBV+ individuals was 25.2 % (241/958). 81.7 % out of these (197/241) were HBsAg-negative. 219 samples with the HBV DNA presence in the blood plasma were identified. 19 of these were examined simultaneously for HBsAg, anti-HBcore. The majority (78.9 %) had all three markers. 21.1 % were HBsAg-negative but DNA-positive (latent form of infection), 15.8 % of which were anti-HBcore-positive, and 5.3 % did not have a single serological marker.

Conclusion. The detection of anti-HBcore in the absence of HBsAg can indicate the presence of occult forms of hepatitis B, which under conditions of drug immunosuppression can be reactivated. The identified significant percentage of cancer patients with occult hepatitis B variants highlights the necessity to expand the number of diagnostic markers for screening. Additional testing for anti-HBcore can significantly increase the likelihood of detecting HBV during prehospital testing.

Keywords: occult viral hepatitis B, HBV reactivation, oncological diseases

For citation: Shevyakova E. A., Zykova T. A., Velikorodnaya L. A., Shaposhnikov A. V. Features of occult hepatitis B diagnostics in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 6-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-1>, <https://elibrary.ru/dkfrou>

For correspondence: Elena A. Shevyakova – biologist at the virology laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: eash.2016@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220

ResearcherID: U-3551-2019

Scopus Author ID: 57201476270

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were observed in the work. The study was approved by the Committee on Ethics at the Rostov Research Institute of Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 30/1 dated 15/12/2015). Informed consent was obtained from every participant 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 11.06.2024; approved after reviewing 10.01.2025; accepted for publication 03.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современной диагностики хронического вирусного гепатита В является способность возбудителя вызывать так называемую скрытую форму инфекции. В научных публикациях для ее обозначения используют как разные синонимы: «оккультная» (occult), «молчащая» (silent) и «латентная» (latent), так и разные определения в соответствии с различными руководствами [1–3].

Так, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени [1], «скрытый гепатит В» есть не что иное, как пятая, заключительная фаза развития хронического гепатита В. Это HBsAg-отрицательная фаза, которая характеризуется сывороточным отрицательным HBsAg и положительными антителами к HBsAg (анти-HBs), с определяемыми антителами к HBsAg (анти-HBs) или без них. Пациенты в этой фазе имеют нормальные значения АЛТ и обычно, но не всегда, неопределяемую сывороточную ДНК вируса гепатита В (ВГВ). ДНК ВГВ (в ковалентно замкнутой форме) часто обнаруживается в печени. Подчеркивается, что зачастую отсутствие HBsAg может быть связано с использованием недостаточно чувствительных методов его выявления. Тем самым предполагается, что скрытый гепатит В – либо один из вариантов исхода хронического гепатита В, либо же это результат «ускользающей от диагностики» мутации вируса, что, очевидно, далеко не одно и то же [3]. В китайском руководстве по профилактике и лечению хронического гепатита В скрытая форма упоминается как одна из разновидностей клинического диагноза с особыми характеристиками (в сыворотке крови не выявляется поверхностный антиген вируса, но может выявляться его ДНК в крови и/или ткани печени) [4]. Всемирная организация здравоохранения в рамках ежегодного собрания Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) представила обновленное руководство по гепатиту В, согласно которому оккультная форма является четвертой фазой хронической инфекции и определяется как персистенция ДНК ВГВ в печени или сыворотке крови у людей, у которых HBsAg не обнаруживается в крови [5]. Что касается Руководства Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), то в последней его редакции оккультный гепатит В упоминается лишь как возможный фактор риска при трансплантации органов [6].

По результатам двух международных семинаров в г. Таормина, посвященных именно вопросу скрытого гепатита В, в 2008 и 2019 гг., было сформулировано следующее определение скрытого гепатита В [7, 8]. Скрытая инфекция, вызванная ВГВ, определяется как наличие репликационно-компетентной ДНК ВГВ (т.е. эписомальной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ [кзкДНК]) в печени и/или ДНК ВГВ в крови людей с отрицательным результатом теста на поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) с помощью доступных в настоящее время анализов. На основании профилей антител, специфичных к ВГВ, скрытый гепатит В можно разделить на следующие виды:

- серопозитивный: положительный результат на анти-HBc и/или на анти-HBs, наиболее частая форма инфекции – порядка 78 % случаев. Серологический профиль скрытого гепатита В может включать анти-HBc (50 %), анти-HBs (35 %);
- серонегативный: анти-HBc и анти-HBs отрицательный [8].

Происхождение оккультной формы гепатита В считается недостаточно изученным. Предполагается, что существует несколько вероятных механизмов ее возникновения, включая, в первую очередь, выраженную супрессию вирусной репликации и/или ингибирование экспрессии S гена, мутации в регуляторных областях генома ВГВ, персистенцию Ig-связанных с ВГВ иммунных комплексов, вирусную интерференцию, совпадение времени проведения исследования с фазой серологического «окна», интеграцию вирусной ДНК в клеточный геном, длительную персистенцию в ядре гепатоцита кзкДНК в виде стабильного эписома и другие [9]. По мнению Семенова А. В. и соавт., скрытую форму ВГВ можно рассматривать как результат реализации разнообразных сценариев взаимодействия вируса и иммунной системы, выражающихся в крайне разнообразных картинах с точки зрения результатов определения лабораторных маркеров [10].

Поскольку под формальное определение «скрытого гепатита В» как отсутствие HBsAg при наличии ДНК в сыворотке или биоптате печени попадает достаточно широкий спектр клинических состояний, неудивительно, что данные о его распространенности в мире варьируют в широких пределах (от 1 до 87 %) и зависят от региона, метода определения генома вируса, исследуемых маркеров, разнообразия коммерческих наборов для выявления маркеров ВГВ, чувствительности анализа,

исследуемого контингента, наличия исследований в разные моменты времени с большей вероятностью выявления низкокопийных образцов [3, 10]. Многие исследования показали, что ДНК ВГВ лишь периодически выявляется в сыворотке/плазме, и при обнаружении концентрация ее низкая, обычно менее 200 МЕ/мл (около 1000 копий/мл) [8]. Ввиду вышеперечисленных факторов распространенность скрытого гепатита В трудно привести к одному знаменателю. Чаще всего он наблюдается у лиц с заболеваниями печени – например, при HBsAg-негативной гепатоцеллюлярной карциноме его частота достигает 70 %, после трансплантации печени – до 64 %, а у доноров крови – едва достигает 5 % [8].

Все чаще в современной литературе высказывается мысль о том, что в направлениях медицины, где активно применяется иммуносупрессирующая терапия, стандартный скрининг инфекции по основному маркеру (HBsAg) не обеспечивает достаточной гарантии отсутствия активного инфекционного процесса в ткани печени [10]. Для онкологических больных реактивация вирусного гепатита представляет особую опасность из-за необходимости прерывания химиотерапии и высокой частоты летальных исходов. Реактивация ВГВ может произойти у 40 % людей со скрытой формой инфекции при использовании мощной иммуносупрессивной терапии. Подробнее всего вопрос изучен у больных с онкогематологической патологией, так как они подвержены наибольшему риску (особенно при применении ритуксимаба), но также описан и на фоне лечения солидных опухолей [11]. При этом вопросы реактивации скрытого гепатита В у онкологических больных остаются малоизученными [9].

Явление скрытого гепатита В во многом является проблемой диагностики. Поиск подходящих диагностических маркеров скрытых форм ВГВ активно продолжается. В частности, ведется разработка тест-систем, определяющих наличие ковалентно замкнутой кольцевой ДНК ВГВ в тканях печени [10]. Это исследование считается золотым стандартом, на котором основаны и понятие, и диагностика скрытого гепатита В. Важность тестирования этого маркера обусловлена тем, что именно эта форма ДНК позволяет вирусу оставаться недостижимым в ткани печени уже после функционального излечения и элиминации вируса из крови. Ковалентно замкнутая вирусная ДНК в гепатоцитах остается стабильной, трудно доступной для выявления и не

доступной пока для лекарственных средств, при этом полноценно готовой к репликации – и она может возобновиться в любой момент, если иммунная система организма ослабнет и не сможет ее подавлять. Но на практике выявление этой формы вирусной ДНК в печени зачастую неприменимо ввиду инвазивности и отсутствия стандартизированных методов [8].

К относительно новым показателям, коррелирующим с наличием активного инфекционного процесса в печени, относится определение HBcore-связанного антигена. Это составной антиген, включающий в себя три белка: ядерный антиген (HBcAg) – нуклеокапсид, заключающий в себе вирусную ДНК; Е-антиген (HBeAg) – циркулирующий белок, который экспрессируется из core-гена, затем модифицируется и секретируется клетками печени; вспомогательный преко-связанный антиген (PreC), обнаруживаемый в вирус-подобных частицах, не содержащих ДНК. В целом HBcore-связанный антиген представляет собой суррогатный маркер внутрипеченочной репликации ВГВ, коррелирующий с уровнями вирусной ДНК и HBsAg, также может служить дополнительным маркером для выявления фаз инфекции [12, 13]. Также к перспективным видам маркеров, ассоциированных с транскрипционной активностью кзкДНК вируса в печени, относятся РНК ВГВ [14, 15] и количественное определение уровня анти-HBc [16]. Но пока такие маркеры не доступны в клинической практике.

Обследование на наличие анти-HBc в крови в качестве суррогатного маркера особенно актуально как для доноров, так и для людей, которые собираются получать иммуносупрессивную терапию, так как ткань печени зачастую недоступна, доступ к тестам на ДНК ВГВ в крови может быть ограничен или отложен, а неопределяемая ДНК ВГВ в крови, проверенная в один момент времени, не исключает наличия инфекции. Действительно, реактивация ВГВ была зарегистрирована у HBsAg-отрицательных и анти-HBc-позитивных лиц, у которых в крови не определялась вирусная ДНК. Принимая во внимание, что обнаружение анти-HBc не является абсолютным доказательством наличия скрытой формы инфекции (поскольку они продолжают выявляться и после полного клиренса вируса), приходится признать, что пока это остается одним из немногих доступных вариантов первичного скрининга населения на распространенность скрытого гепатита В [10].

В обновленном в 2024 г. руководстве Всемирной организации здравоохранения по лечению вирусного гепатита В также подчеркивается важность выявления скрытой формы инфекции и риска ее реактивации у больных с иммуносупрессивной терапией. Реактивация ВГВ может произойти спонтанно или может быть вызвана химиотерапией, может привести к фатальному развитию острого или хронического гепатита, поэтому используется упреждающая терапия аналогами нуклеоз(т)идов [5].

Цель исследования: анализ частоты выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров HBsAg-негативного гепатита В среди онкологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали образцы крови больных с онкологическими заболеваниями, поступавших на госпитализацию в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2016 по 2023 г. На этапе скрининга все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Выполняли определение HBsAg (с подтверждающим тестом для положительных образцов), определение анти-HBcore с использованием иммуноферментных тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия; учет результатов – Infinite F50, «Tecan Austria GmbH», Австрия) или иммунохемилюминесцентного анализатора Vitros 3600 («Ortho

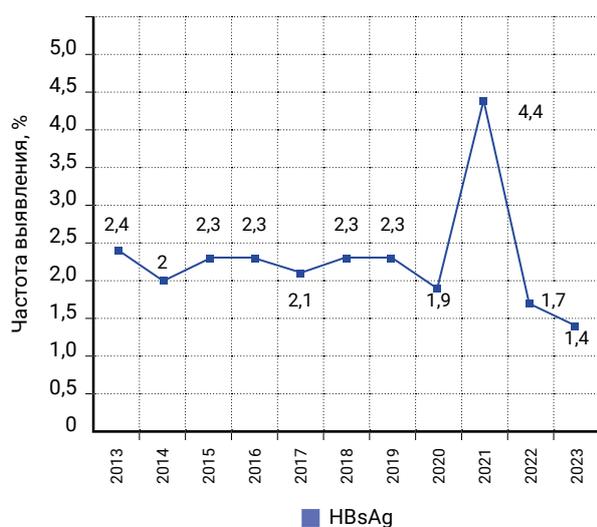


Рис. 1. Динамика выявления HBsAg среди онкологических больных

Clinical Diagnostics», США). Чувствительность методов составляла не менее 0,01 МЕ/мл.

Всего было исследовано 41523 образца сыворотки крови пациентов на HBsAg, из них 26724 мужчины, 14799 женщин, медиана возраста – 58 лет. 2035 образцов тестировано на суммарные анти-HBcore (исследование назначалось лицам с онкогематологическими заболеваниями), из них 958 образцов – одновременно на HBsAg и анти-HBcore.

Дополнительно было выполнено 1380 исследований на наличие ДНК ВГВ в плазме крови, для выделения ДНК использовали комплекты реагентов для автоматической станции выделения «MagNAPure Compact» (Roche Diagnostics Ltd, Швейцария), для определения ДНК – «АмплиСенс HBV-FL», для количественного – «АмплиСенс HBV-monitor-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия), объем экстракции образцов составлял 1 мл. Амплификацию проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с использованием термоциклера Rotor-Gene Q (Qiagen GmbH, Германия). Чувствительность метода при объеме экстракции 1 мл для качественного теста составляла 10 МЕ/мл, линейный диапазон измерения для количественного теста был в пределах 15–100 000 000 МЕ/мл.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 10.0. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентные доли, %). Для изучения связи категориальных переменных использовался тест χ^2 и точный критерий Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность HBsAg среди онкологических больных составила 2,5 % (1051/41523, рис. 1). У мужчин он обнаруживался в два раза чаще, чем у женщин: в 2,7 % случаев против 1,1 % ($p = 0,0001$, $\chi^2 = 15,37$). Наибольшая доля HBsAg-положительных образцов была выявлена в 2021 г. (4,4 %), наименьшая – в 2023 г. (1,4 %).

Также была проанализирована частота выявления HBsAg в зависимости от профиля отделения:

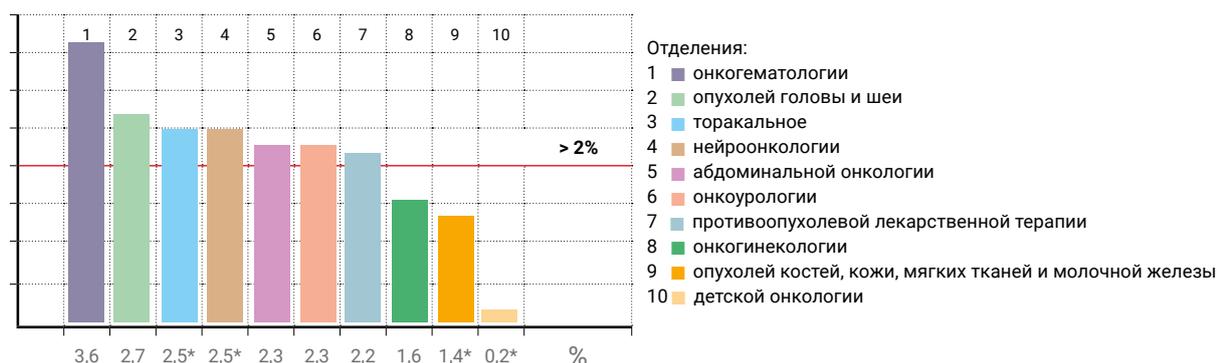


Рис. 2. Частота выявления HBsAg в зависимости от профиля отделения

Примечания: * – статистически значимая разница по сравнению с отделением онкогематологии ($p < 0,05$)

2 % порог распространенности был превышен в нескольких из них, наибольшей частота была для лиц с онкогематологическими заболеваниями (рис. 2).

Общая частота выявления анти-HBcore регистрировалась в пределах от 18,5 % (2022 г.) до 27,1 % (2021 г.) и в среднем составила 23,7 % (483/2035, рис. 3).

Одновременное обследование на HBsAg и анти-HBcore позволило выявить различные сочетания маркеров. Среди вариантов с наличием хотя бы одного маркера гепатита В самым распространенным оказался «HBsAg- анти-HBcore+». Количество таких больных варьировало от 15,9 % в 2022 г. до 24,5 % в 2016 и 2019 гг., в среднем составило 20,6 % (197/958). Одновременное присутствие обоих маркеров было отмечено в среднем у 4,6 % больных (44/958): максимально такой вариант был выявлен в 2017 г. (8,5 %), минимально – в 2019 г. (2,8 %).

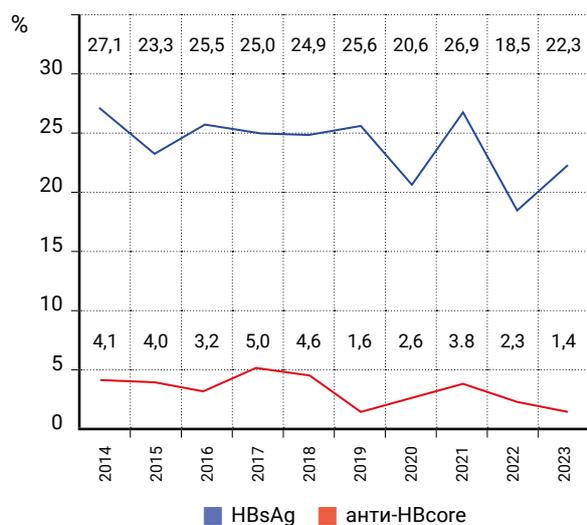


Рис. 3. Динамика выявления HBsAg и анти-HBcore у онкогематологических больных

Не было выявлено ни одного случая изолированного выявления HBsAg.

Общее число лиц, имеющих хотя бы один серологический маркер ВГВ, составило 25,2 % (241/958). Из них HBsAg-негативными оказались 81,7 % (197/241). Т. е. при проведении стандартного скринингового обследования эти больные остались бы не выявленными.

Также было проведено исследование на наличие вирусной ДНК в плазме крови: всего было обнаружено 219 положительных образцов. Уровень вирусной нагрузки находился в широком диапазоне значений: имелись образцы, выходящие за пределы линейного диапазона измерения (менее 15 МЕ/мл – 23,2 %, более 100 000 000 МЕ/мл – 6,5 %), медиана значений в пределах линейного диапазона составила 1020,0 МЕ/мл [148,5; 14084,0]. Из них 19 образцов были обследованы одновременно на наличие HBsAg, анти-HBcore. С учетом наличия вирусной ДНК профили больных распределились следующим образом (табл. 1).

У большинства (78,9 %) присутствовали все три маркера, что расценивалось как явный вариант заболевания. HBsAg-негативными, но ДНК-позитивными был 21,1 %, это и есть скрытая форма инфекции, которую не удалось бы выявить при стандартном скрининге. Из этого числа 15,8 % были анти-HBcore-позитивными, а 5,3 % не имели ни одного серологического маркера. Что касается уровня вирусной нагрузки, то в пределах линейного диапазона медиана значений составила 413,0 МЕ/мл [389,0; 5968,0], менее 15 МЕ/мл было у 21,0 %. Среди HBsAg-негативных вариантов у 75,0 % (3/4) больных вирусная нагрузка была ниже предела линейности, у одного больного (25,0 %) составила 403 МЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, распространенность HBsAg среди онкологических больных составила в целом 2,5 %, что превышает частоту выявления у условно здоровых лиц и доноров (от 0,07 % до 0,25 %) и соотносится с имеющимися данными литературы [17]. Динамика показателя была относительно стабильной за исключением 2021 г.: в этот период наблюдалось необъяснимое повышение и иных параметров предгоспитального скрининга, включая вирус гепатита С (ВГС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и сифилис.

Имеются данные о том, что у пациентов с отрицательным результатом обследования на HBsAg, но при наличии иных маркеров инфицирования ВГВ (анти-HBscore IgG+, анти-HBs IgG+/-) применение иммуносупрессивной терапии вызывает реактивацию хронического гепатита с типичным серологическим и молекулярно-биологическим профилем активной инфекции (HBsAg+, анти-HBe IgG+, анти-HBscore IgG+, ДНК ВГВ+, АЛТ↑↑). Эти данные убедительно демонстрируют важность наблюдения в динамике за пациентами со скрытой формой вирусного гепатита В [10]. Если говорить об опыте нашего

учреждения, то эпизоды реактивации также были зарегистрированы в ранее проведенных исследованиях [18], во всех случаях были выявлены все три маркера. Было отмечено резкое нарастание вирусной нагрузки, в том числе до величины, превышающей 100 млн МЕ/мл. Больные на фоне противоопухолевого лечения получали противовирусную терапию, в результате которой у большинства больных удалось добиться снижения вирусной нагрузки до неопределяемой и только у одного больного стабилизировать ситуацию не удалось, химиотерапия была прервана.

В исследовании Семененко Т. А. и соавт. анализ результатов серологического тестирования позволил выявить 13 гематологических больных с наличием ДНК ВГВ, но с различным серологическим профилем: пять человек – с HBsAg-/ДНК ВГВ+ (1-я группа) и восемь человек – с HBsAg+/ДНК ВГВ+ (2-я группа) [10]. Авторы сочли важным отметить, что в сыворотке крови пациентов, негативных по HBsAg, ДНК ВГВ содержалась в очень низких концентрациях (≤ 102 МЕ/мл), при этом в трех случаях (2,3 %) ДНК ВГВ служила единственным маркером гепатита В. В нашем исследовании выявленная концентрация ДНК ВГВ также в абсолютном боль-

Таблица 1. Варианты сочетаний маркеров ВГВ у онкогематологических больных

Сочетание маркеров	абс. / n	%	% от числа положительных хотя бы по одному маркеру ВГВ
Только серологические маркеры			
HBsAg+ антиHBc+	44 / 958	4,6	18,3
HBsAg- антиHBc+	197 / 958	20,6 $p^1 < 0,0001$ $\chi^2 = 111,11$	
HBsAg- антиHBc-	717 / 958	74,8 $p^1 < 0,0001$ $\chi^2 = 987,32$; $p^2 < 0,0001$ $\chi^2 = 565,70$	81,7
Серологические и молекулярно-биологические маркеры			
ДНК HBV+ HBsAg+ антиHBc+	15 / 19	78,9	78,9
ДНК HBV+ HBsAg- антиHBc+	3 / 19	15,8 $p^3 = 0,0001$ $F = 0,40$	
ДНК HBV+ HBsAg- антиHBc-	1 / 19	5,3 $p^3 < 0,0001$ $F = 0,557$	21,1

Примечания: абс. – число выявленных образцов, n – общее число обследованных, p^1 – статистически значимая разница по сравнению с вариантом «HBsAg+ антиHBc+», p^2 – статистически значимая разница по сравнению с вариантом «HBsAg- антиHBc+», p^3 – статистически значимая разница по сравнению с вариантом «ДНК HBV+ HBsAg+ антиHBc+»

шинстве случаев (у 75,0 %) была на низком уровне (менее 100 МЕ/мл). Такие результаты согласуются с данными других исследователей, показавших, что вирусная нагрузка при скрытой форме гепатита В является чрезвычайно низкой [8, 9].

Необходимо отметить, что в документах, регламентирующих этапы диагностики вирусного гепатита В, к которым относятся рекомендации зарубежных и отечественных онкологических ассоциаций, клинические рекомендации, не упоминается скрытая форма гепатита В как таковая, но все они в большинстве случаев указывают на необходимость исследования дополнительных маркеров, помимо HBsAg. В частности, в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) объем дополнительных исследований определяется в зависимости от применяемой терапии и связанной с ней степени риска [19, 20], а в обновленных в 2023 г. рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), помимо степени риска планируемой противоопухолевой терапии, учитывается и серологический статус, и уровень вирусемии. В частности, подчеркивается высокая частота встречаемости пациентов, у которых в крови отсутствует HBsAg, но при этом обнаруживаются анти-НВс. Для иммунокомпрометированных лиц, в том числе получающих противоопухолевое лечение, опасность реактива-

ции хронического гепатита В составляет: при наличии анти-НВс – 5 %, а в отсутствие – у 14 % больных. Риск реактивации выше у пациентов с онкогематологическими заболеваниями – от 18 % у лиц только с антителами к НВс_{core}, до 48 % у лиц с хроническим ВГВ. У пациентов с солидными опухолями риск реактивации ВГВ ~ 3 % у пациентов с антителами к НВс_{core} и до 25 % у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В [11]. И полученные нами данные о столь высоком проценте скрытой формы гепатита В среди онкологических больных в полной мере подтверждают необходимость соблюдения для них более расширенного скрининга, показанную в вышеупомянутых рекомендациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение антител к НВс_{core}Ag при отсутствии HBsAg, как правило, может свидетельствовать о наличии скрытой формы гепатита В, которая в условиях медикаментозной иммуносупрессии способна перейти в активную форму. Выявленный существенный процент онкологических больных со скрытым вариантом гепатита В вызывает обеспокоенность и подчеркивает необходимость расширения числа диагностических маркеров для скрининга. Дополнительное тестирование на анти-НВс_{core} и ДНК ВГВ может существенно повысить вероятность выявления ВГВ на этапе догоспитального обследования.

Список источников

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
2. Фазылов В. Х., Еремеева Ж. Г., Тураев Р. Г. Пути оптимизации диагностики латентной формы гепатита В у доноров крови. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023;12(1(44)):54–61. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-54-61>, EDN: VJKNLT
3. Зайцев И. А. Окультная HBV-инфекция. *Актуальная инфектология.* 2018;6(3):132–140. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.3.2018.136646>, EDN: UUTTKJ
4. You H, Wang F, Li T, Xu X, Sun Y, Nan Y, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022). *J Clin Transl Hepatol.* 2023 Nov 28;11(6):1425–1442. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2023.00320>
5. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection (Text Extract): Executive Summary. *Infect Dis Immun.* 2024 Jul;4(3):103–105. <https://doi.org/10.1097/ID9.000000000000128>
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1560–1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
7. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008 Oct;49(4):652–657. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.014>
8. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>

9. Семенов Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И., Никитина Г. Ю., Клейменов Д. А., Эльгорт Д. А. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;(6(67)):9–14. EDN: PUKKFT
10. Семенов А. В., Останкова Ю. В. Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3(30)):61–69. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-13010>, EDN: MSJYRX
11. Феоктистова П. С., Винницкая Е. В., Нурмухаметова Е. А., Тихонов И. Н. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):296–303. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-296-303>
12. Tseng TC, Wu JW, Kao JH. Looking Into the Crystal Ball: A Novel Biomarker for Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Commun*. 2022 Jan;6(1):5–7. <https://doi.org/10.1002/hep4.1856>
13. Sandmann L, Bremer B, Ohlendorf V, Jaroszewicz J, Wedemeyer H, Cornberg M, et al. Kinetics and Value of Hepatitis B Core-Related Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection during Antiviral Treatment. *Viruses*. 2024 Feb 5;16(2):255. <https://doi.org/10.3390/v16020255>
14. Carey I, Gersch J, Wang B, Moigboi C, Kuhns M, Cloherty G, et al. Pregenomic HBV RNA and Hepatitis B Core-Related Antigen Predict Outcomes in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients Suppressed on Nucleos(T)ide Analogue Therapy. *Hepatology*. 2020 Jul;72(1):42–57. <https://doi.org/10.1002/hep.31026>
15. Dahari H, Shlomai A, Cotler SJ. Early HBV RNA kinetics under NA treatment may reveal new insights into HBV RNA dynamics and NA mode of action-more detailed kinetic studies are needed. *J Viral Hepat*. 2021 Apr;28(4):687–688. <https://doi.org/10.1111/jvh.13463>
16. Shi Y, Wang Z, Ge S, Xia N, Yuan Q. Hepatitis B Core Antibody Level: A Surrogate Marker for Host Antiviral Immunity in Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Viruses*. 2023 May 3;15(5):1111. <https://doi.org/10.3390/v15051111>
17. Бочкова Г. Д., Ищенко И. В., Палухин С. И., Кудинова Э. Е., Рябикина Е. В., Герасимова О. В. и др. Частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2019;(2(66)):4–6. EDN: SCDRMP
18. Зыкова Т. А., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Пушкарева Т. Ф., Шатохина О. И., Великородная Л. А. и др. Влияние химиотерапии на реактивацию хронического вирусного гепатита В у больных лимфомами. В книге: *Материалы IV Петербургского онкологического форума «Белые ночи 2018» Тезисы*. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». 2018, 223 с. EDN: UUPHOM
19. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38(31):3698–3715. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01757>
20. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1.2024 – April 30, 2024. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

Информация об авторах:

Шевякова Елена Андреевна ✉ – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>, SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, ResearcherID: U-3551-2019, Scopus Author ID: 57201476270

Зыкова Татьяна Алексеевна – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, ResearcherID: U-3559-2019, Scopus Author ID: 57200075494

Великородная Лилия Андреевна – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-7040>, SPIN: 2651-7086, AuthorID: 936355

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Вклад авторов:

Шевякова Е. А. – статистическая обработка данных, написание текста рукописи;
Зыкова Т. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи;
Великородная Л. А. – сбор и обработка материала;
Шапошников А. В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Качество жизни больных раком желудка после радикального хирургического лечения в зависимости от статуса восстановления дуоденального пассажа

О. М. Асипович^{1,2}, И. Б. Уваров^{1,2}, В. А. Порханов¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация

² ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

✉ uvarovivan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния на качество жизни (КЖ) сохранения дуоденального пассажа в хирургическом лечении больных раком желудка (РЖ).

Пациенты и методы. В исследование включены 55 больных РЖ, которым выполнена гастрэктомия (ГЭ): I группа ($n = 29$) – с сохранением дуоденального пассажа (СДП) методом реконструкции «двойной тракт»; II группа ($n = 26$) – со стандартной реконструкцией по Ру. Оценка КЖ проводилась с помощью опросника EORTC QLQ-C30 с модулем для РЖ QLQ-STO22.

Результаты. Изменения КЖ у пациентов через 3 месяца после ГЭ выражались в статистически значимом снижении показателей всех функциональных шкал (QL, PF, RF, EF, CF и SF), и повышении значений шкал симптомов (FA, NV, PA, DY, SL, AP, CO, DI, FI), в одинаковой степени для обеих групп. Через 6 месяцев отмечено повышение значений функциональных шкал, статистически значимые различия между группами выявлены по шкалам QL, RF, CF и SF в пользу группы с СДП. В группе с СДП отмечено также более значительное снижение уровня большинства симптоматических шкал. Через 12 месяцев сохранилось статистически значимое преимущество пациентов группы с СДП по функциональным и симптоматическим шкалам. Оценка КЖ по шкалам модуля QLQ-STO22 показала аналогичные тенденции: после резкого роста значений симптомов в сроки 3 месяца после операции, одинаково выраженного в обеих группах, отмечалось их понижение к сроку 6 месяцев, более выраженное в группе с СДП. Через 12 месяцев после операции общая тенденция к преимуществу группы с СДП сохранялась.

Заключение. Динамика восстановления КЖ у больных РЖ после хирургического лечения зависит от статуса дуоденального пассажа: в группе пациентов с СДП отмечается более быстрая позитивная динамика по всем шкалам функционирования и симптомов, чем у пациентов без включения двенадцатиперстной кишки (ДПК). Сохранение дуоденального пассажа при хирургическом лечении РЖ положительно влияет на динамику восстановления КЖ пациентов после радикального хирургического лечения РЖ, обеспечивая позитивный вклад в улучшение результатов противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, качество жизни, дуоденальный пассаж

Для цитирования: Асипович О. М., Уваров И. Б., Порханов В. А. Качество жизни больных раком желудка после радикального хирургического лечения в зависимости от статуса восстановления дуоденального пассажа. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 15-23. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-2>, <https://elibrary.ru/ffcjtf>

Для корреспонденции: Уваров Иван Борисович – д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация; заведующий отделением абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация
Адрес: 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
Адрес: 350040, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146
E-mail: uvarovivan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>
SPIN: 6871-1440, AuthorID: 456706
ResearcherID: AAB-5295-2022
Scopus Author ID: 57188736991

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 107 от 28.01.2022 года). 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 16.07.2024; одобрена после рецензирования 27.12.2024; принята к публикации 03.02.2025

© Асипович О. М., Уваров И. Б., Порханов В. А., 2025

Quality of life of gastric cancer patients after radical surgery depending on the status of the duodenal passage

O. M. Asipovich^{1,2}, I. B. Uvarov^{1,2✉}, V. A. Porkhanov¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Regional Oncological Center No. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ uvarovivan@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the impact of preservation of the duodenal passage on the quality of life (QOL) after total gastrectomy (TGE) in patients with gastric cancer (GC).

Patients and methods. The study included 55 patients with GC who underwent TGE: group I ($n = 29$) included patients with preservation of the duodenal passage (PDP) using the double tract reconstruction method; Group II ($n = 26$) included those with standard Roux-en-Y reconstruction. QOL was assessed using the EORTC QLQ-C30 questionnaire with the QLQ-STO22 module for GC patients.

Results. Changes in QOL in patients 3 months after TGE were expressed in a statistically significant decrease in scores of all functional scales (QL, PF, RF, EF, CF and SF), and an increase in the scores of symptom scales (FA, NV, PA, DY, SL, AL, CO, DI, FI), to the same extent for both groups. After 6 months, an increase in the scores of functional scales was noted; statistically significant differences between the groups were identified on the QL, RF, CF and SF scales in favor of the group with PDP. In the group with PDP, a more significant decrease in the level of most symptomatic scales was also noted. After 12 months, a statistically significant advantage remained on functional and symptomatic scales for patients in the group with PDP. Assessment of QOL using the scales of the QLQ-STO22 module showed similar trends: after a sharp increase in symptom values at 3 months after surgery, equally pronounced in both groups, there was a decrease at 6 months, more pronounced in the group with PDP. At 12 months postoperatively, the overall trend towards an advantage in the PDP group continued.

Conclusion. The dynamics of QOL recovery in patients with GC after surgical treatment depends on the status of the duodenal passage: in the group of patients with PDP, faster positive dynamics are observed on all scales of functioning and symptoms than in patients without duodenal passage. Preservation of duodenal passage during surgical treatment of GC has a positive effect on the dynamics of recovery of the QOL of patients with GC, providing a positive contribution to improving the results of antitumor treatment.

Keywords: gastric cancer, total gastrectomy, quality of life, duodenal passage

For citation: Asipovich O. M., Uvarov I. B., Porkhanov V. A. Quality of life of gastric cancer patients after radical surgery depending on the status of the duodenal passage. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 15-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-2>, <https://elibrary.ru/ffcjtf>

For correspondence: Ivan B. Uvarov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Surgery No. 2 of the FPC and Teaching Staff, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation; Head of the Department of Abdominal Oncology and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Address: 4 Mitrofan Sedina str., Krasnodar 350063, Russian Federation

Address: 146 Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russian Federation

E-mail: uvarovivan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>

SPIN: 6871-1440, AuthorID: 456706

ResearcherID: AAB-5295-2022

Scopus Author ID: 57188736991

Compliance with ethical standards: this research has been carried out in compliance with the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Ethics at the Kuban State Medical University (extract from the protocol of the meeting No. 107 dated 28/01/2022). Informed consents were received from all the 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 16.07.2024; approved after reviewing 27.12.2024; accepted for publication 03.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Оценка качества жизни (КЖ) является важной составляющей для определения оптимальной терапии в программах как радикального, так и паллиативного лечения больного онкологическим заболеванием, в том числе раком желудка (РЖ) [1–5]. Важно то, что КЖ является переменной, ориентированной на пациента, отражающей функциональное воздействие заболевания и процесса его лечения на больного в системе его целей, ожиданий, стандартов и проблем [6–8]. При этом, как подчеркивают В. Alkhaffaf и соавт. (2020), приоритеты пациента в отношении результатов лечения могут отличаться и быть шире традиционных онкологических критериев и приоритетов специалистов-онкологов [9]. На современном этапе отмечается возрастание требований к функциональным результатам лечения, в том числе хирургического, как со стороны онкологов, так и со стороны пациентов. Это определяет поиски оптимальных с функциональной точки зрения методов реконструкции пищеварительного тракта при хирургическом лечении РЖ, одним из вариантов которого является восстановление дуоденального пассажа [10–13]. Важность оценки КЖ в онкологии подчеркивается рандомизированным клиническим исследованием R. van Amelsfoort и соавт. (2022), в котором показано, что снижение показателей КЖ было связано с худшей бессобытийной и общей выживаемостью больных РЖ [14]. В этой связи внедрение в клиническую практику новых или усовершенствованных методов лечения должно сопровождаться тщательным и объективным изучением их воздействия на КЖ.

Цель исследования: оценка влияния на качество жизни сохранения дуоденального пассажа в хирургическом лечении больных раком желудка.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 55 больных гистологически верифицированным раком желудка, которым проведено хирургическое лечение в объеме гастрэктомии (ГЭ). Исследование носило проспективный характер, пациенты согласно дизайну исследования рандомизировались на 2 группы: I (29 пациентов) – выполнена ГЭ с восстановлением дуоденального пассажа методом реконструкции «двойной тракт» (РДТ); II группа (26 пациентов) – выполнена ГЭ со стандартной реконструкцией по Ру (рис. 1). Обследование проведено в сроки 3, 6 и 12 месяцев после оперативного

вмешательства. Исследование выполнено на базе Клинического онкологического диспансера г. Краснодара в период с 2020 по 2024 гг. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013), исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 107 от 28.01.2020 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Критерии включения: возраст старше 18 лет, операция ГЭ, письменное информированное согласие на участие. Критерии исключения: IV стадия РЖ (с отдаленными метастазами), наличие декомпенсированных хронических и острых сопутствующих заболеваний, отказ от участия. Статистически значимых различий между группами по основным клиническим характеристикам не выявлено (табл. 1).

Хирургическое лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ по диагностике и лечению больных РЖ. Пациентам со стадией IV и выше перед планированием лечения выполнялась диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перитонеальных смывов на наличие свободных опухолевых клеток. Пациенты с положительными (Cyt+) смывами расценивались как с M₁ и исключались из исследования. Периоперационная химиотерапия, согласно «Клиническим рекомендациям по лечению рака желудка», проведена 37 пациентам при опухолях II и III стадий

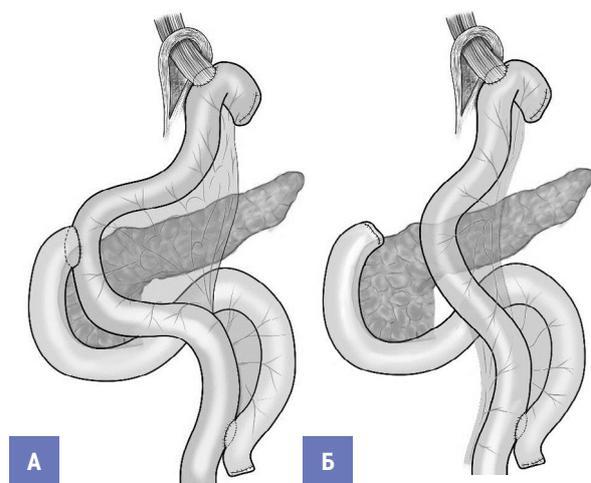


Рис. 1. Схема операции: А – ГЭ с реконструкцией «двойной тракт» (РДТ); Б – ГЭ с реконструкцией по Ру

(37/44, 84 % от общего количества, различия между группами статистически недостоверны). Предпочтительным режимом был режим FLOT: 4 курса предоперационно, через 4–6 недель операция, через 4–8 недель после операции – проведение еще 4 курсов в режиме FLOT вне зависимости от лечебного патоморфоза опухоли. У соматически ослабленных пациентов применяли комбинации FOLFOX (4 + 4 цикла), XELOX (3 + 3 цикла), цисплатин и фторурацил (3 + 3 цикла) с началом послеоперационного этапа через 4–6 недель после операции. Доступ, объем удаления органа и объем лимфодиссекции в обеих группах не имели статистически значимых различий. Лапаротомный доступ был применен у 27 (93,1 %) пациентов I группы и у 23 (88,5 %) – II группы ($p = 0,550$). В 2 случаях (6,9 %) в I группе и 3 (11,5 %) – во II использовали абдомино-медиастинальный доступ с целью резекции абдоминального отдела пищевода и формирования пищеводно-кишечного анастомоза в нижнем средостении. Объем лимфодиссекции соответствовал объему D2: удаляли лимфоузлы групп № 1–7,

8а, 9, 10, 11р, 11d и 12а, при распространении выше кардии лимфодиссекция расширялась за счет групп № 19, 20, 110 и 111 (по классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка). Летальных исходов после операции не было в обеих группах. Длительность нахождения пациентов в стационаре была сходной для больных обеих групп $7,4 \pm 1,2$ дня для ГЭ с РДТ vs $7,6 \pm 1,9$ дней для ГЭ по Ру ($p = 0,632$). Послеоперационные осложнения отмечены у 2 больных I группы и у 2 – во II группе. В группе II зарегистрировано осложнение хирургического характера, которое повлекло реоперацию (перфорация культи Ру-петли). В других случаях диагностировано развитие пневмонии, причем в 2 случаях из них пневмония имела вирусную этиологию (COVID-19).

Для оценки качества жизни в работе использовали специализированный «Опросник качества жизни при онкологической патологии» (Quality of Life Questionary – Core 30, EORTC QLQ-C30) [15, 16], включающий 30 вопросов и состоящий из многопозиционных шкал и из отдельных показателей.

Таблица 1. Характеристика оперированных пациентов, перенесших ГЭ с РДТ (I группа) и ГЭ по Ру (II группа)

Показатель	I группа (n = 29)	II группа (n = 26)	p
Возраст, лет	61,21 (9,42)	57,4 (11,4)	0,191
Масса тела, кг; средн. (СО)	71,0 (11,1)	74,4 (17,6)	0,244
ИМТ, средн. (СО)	24,3 (3,61)	26,2 (4,8)	0,464
Пол, n (%)			
М	18 (62,1)	16 (61,4)	0,968
Ж	11 (37,9)	10 (38,5)	
Стадия по TNM, n (%)			
IA	3 (10,3)	4 (15,3)	0,978
IB	2 (6,9)	2 (7,7)	
IIA	4 (13,8)	3 (11,5)	
IIB	3 (10,3)	3 (11,5)	
IIIA	9 (31,0)	6 (23,1)	
IIIB	4 (13,8)	4 (15,4)	
IIIC	4 (13,8)	4 (15,4)	
Локализация опухоли, n (%)			
Кардиальный отдел, дно	8 (27,6)	5 (19,2)	0,685
Тело	17 (58,6)	16 (61,5)	
Выходной отдел	1 (3,4)	1 (3,8)	
Поражение, выходящее за пределы одной локализации	3 (10,3)	4 (15,3)	

К оцениваемым показателям относятся: 1) шкала глобального состояния здоровья/качества жизни (quality of life, QL); 2) пять функциональных шкал – физическое (physical functioning, PF), ролевое (role functioning, RF), эмоциональное (emotional functioning, EF), когнитивное (cognitive functioning, CF) и социальное (social functioning, SF) функционирование; 3) три шкалы симптомов – утомляемость (fatigability, FA), тошнота и рвота (nausea, vomiting, NV), боль (pain, PA); 4) шесть отдельных пунктов – одышка (dyspnea, DY), нарушения сна (sleep disorder, SL), потеря аппетита (appetite loss, AP), запоры (constipations, CO), диарея (diarrhea, DI), финансовые трудности (financial difficulties, FI). В дополнение к основному опроснику использовали также модуль QLQ-STO22 – валидированный инструмент оценки КЖ, специфичный для больных РЖ [17], состоящий из 22 пунктов и, в основном, сфокусированный на специфичных для РЖ симптомах: боль, дисфагия, рефлюкс и раннее насыщение, а также затрагивающий эмоциональные проблемы (включая изменение образа тела, потерю веса и размышления пациента о своей болезни). Подсчет оценок по шкалам производили на основании официального руководства «EORTC QLQ-C30 Scoring Manual» [16]. В результате процедуры подсчета все шкалы и меры по отдельным пунктам варьировали от 0 до 100 баллов.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с применением методов: анализ четырехпольных и многопольных произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, Н-критерий Краскела – Уоллиса, t-тест для независимых выборок, t-тест для парных выборок. Пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Для статистического анализа использовали программный пакет для статистической обработки данных IBM® SPSS Statistics 23.0 для Windows (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения параметров КЖ у пациентов после ГЭ в ранние сроки после операции (3 месяца) выражались в статистически значимом снижении показателей всех шести функциональных шкал (QL, PF, RF, EF, CF и SF) и повышении значений шкал симптомов (FA, NV, PA) и отдельных пунктов опросника (DY, SL,

AP, CO, DI, FI). Эти изменения затрагивали в одинаковой степени пациентов обеих групп, статистически значимых различий между ними в этот период ни по одному из показателей не отмечалось (рис. 2).

К сроку 6 месяцев после операции происходила трансформация параметров КЖ в сторону их улучшения, с повышением значений всех функциональных шкал, отмечены статистически значимые различия между группами по функциональным шкалам QL ($p < 0,001$), RF ($p = 0,028$), CF ($p = 0,009$), SF ($p < 0,001$), в пользу группы с СДП, по шкалам PF и EF статистически значимой разницы не достигнуто. В группе пациентов с СДП отмечено также более выраженное в сравнении с группой Ру снижение значений симптоматических шкал: FA ($p = 0,001$), NV ($p = 0,003$), PA ($p = 0,010$), DY ($p = 0,001$), SL ($p < 0,001$), CO ($p = 0,001$), DI ($p = 0,004$), FI ($p < 0,001$), статистически незначимой была разница только по симптому потери аппетита AP ($p = 0,092$) (рис. 3).

При оценке через 12 месяцев в обеих группах показатели по шкалам опросника EORTC QLQ-C30, в основном, не претерпели существенного изменения,

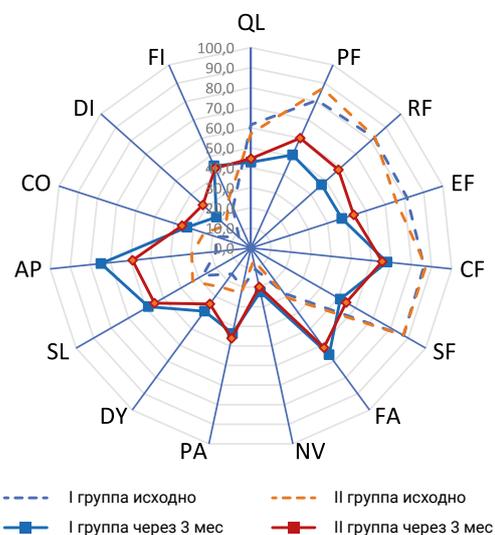


Рис. 2. Динамика КЖ по шкалам опросника EORTC QLQ-C30 у пациентов после ГЭ в зависимости от способа реконструкции через 3 месяца после операции. I группа – с сохранением дуоденального пассажа, II группа – с реконструкцией по Ру. QL – глобальное состояние здоровья / качества жизни; PF – физическое функционирование; RF – ролевое функционирование; EF – эмоциональное функционирование; CF – когнитивное функционирование; SF – социальное функционирование; FA – утомляемость; NV – тошнота и рвота; PA – боль; DY – одышка; SL – нарушения сна; AP – потеря аппетита; CO – запоры; DI – диарея; FI – финансовые трудности

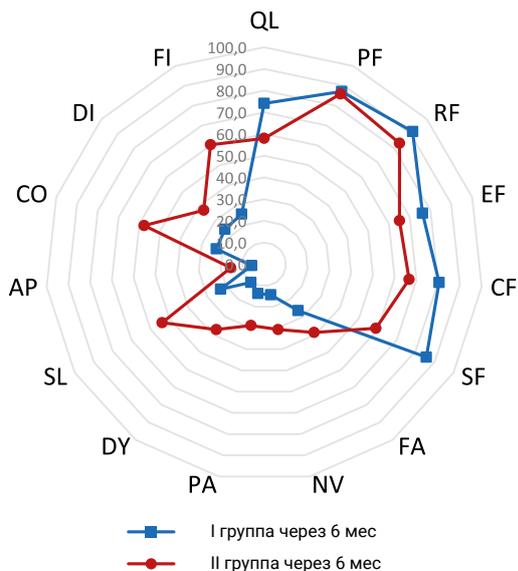


Рис. 3. Динамика КЖ по шкалам опросника EORTC QLQ-C30 у пациентов после ГЭ в зависимости от способа реконструкции через 6 месяцев после операции. I группа – с сохранением дуоденального пассажа, II группа – с реконструкцией по Ру. QL – глобальное состояние здоровья / качества жизни; PF – физическое функционирование; RF – ролевое функционирование; EF – эмоциональное функционирование; CF – когнитивное функционирование; SF – социальное функционирование; FA – утомляемость; NV – тошнота и рвота; PA – боль; DY – одышка; SL – нарушения сна; AP – потеря аппетита; CO – запоры; DI – диарея; FI – финансовые трудности

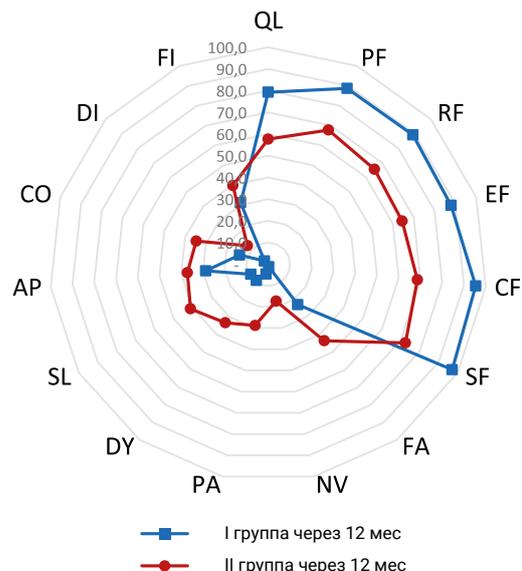


Рис. 4. Динамика КЖ по шкалам опросника EORTC QLQ-C30 у пациентов после ГЭ в зависимости от способа реконструкции через 12 месяцев после операции. I группа – с сохранением дуоденального пассажа, II группа – с реконструкцией по Ру. QL – глобальное состояние здоровья / качества жизни; PF – физическое функционирование; RF – ролевое функционирование; EF – эмоциональное функционирование; CF – когнитивное функционирование; SF – социальное функционирование; FA – утомляемость; NV – тошнота и рвота; PA – боль; DY – одышка; SL – нарушения сна; AP – потеря аппетита; CO – запоры; DI – диарея; FI – финансовые трудности

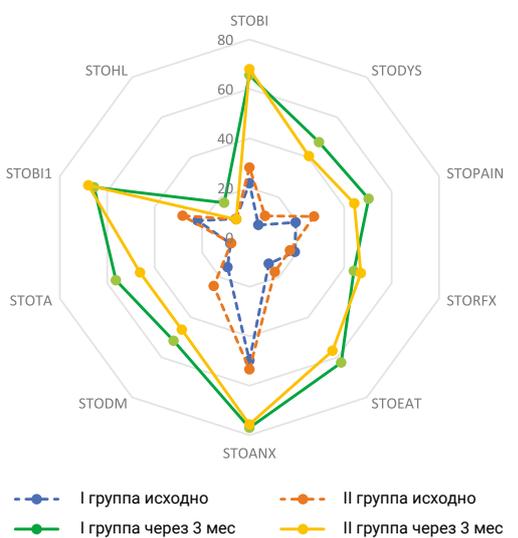


Рис. 5. Динамика показателей КЖ по шкалам модуля QLQ-STO22 у пациентов после ГЭ в зависимости от способа реконструкции через 3 месяца после операции. I группа – с сохранением дуоденального пассажа, II группа – с реконструкцией по Ру. STOB1 – изменение внешности; STODYS – дисфагия; STOPAIN – боль; STORFX – симптомы рефлюкса; STOEAT – ограничения в питании; STOANX – тревожность; STODM – сухость во рту; STOTA – изменение вкуса; STOHL – выпадение волос

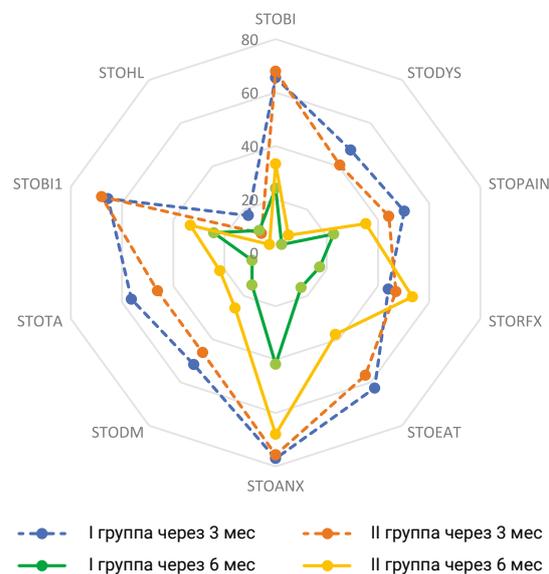


Рис. 6. Динамика показателей КЖ по шкалам модуля QLQ-STO22 у пациентов после ГЭ в зависимости от способа реконструкции через 6 месяцев после операции. I группа – с сохранением дуоденального пассажа, II группа – с реконструкцией по Ру. STOB1 – изменение внешности; STODYS – дисфагия; STOPAIN – боль; STORFX – симптомы рефлюкса; STOEAT – ограничения в питании; STOANX – тревожность; STODM – сухость во рту; STOTA – изменение вкуса; STOHL – выпадение волос

сохранилось статистически значимое преимущество пациентов группы с СДП по таким параметрам, как функциональные шкалы QL ($p < 0,001$), PF ($p < 0,001$), RF ($p < 0,001$), EF ($p < 0,001$), CF ($p < 0,001$), SF ($p < 0,001$), симптоматически шкалы FA ($p < 0,001$), NV ($p < 0,001$), PA ($p < 0,001$), DY ($p < 0,001$), SL ($p < 0,001$), CO ($p = 0,002$), DI ($p = 0,010$). По симптомам AP и вопросу FI статистически значимой разницы не было (рис. 4).

Оценка динамики КЖ по шкалам модуля QLQ-STO22 показала аналогичные тенденции. После резкого роста шкал симптомов в сроки 3 месяца после операции, одинаково выраженно в обеих группах пациентов (рис. 5), отмечалось понижение показателей выраженности симптоматики к сроку 6 месяцев, причем это снижение было более выражено в группе больных после ГЭ с СДП.

Статистически значимые различия между группами отмечались по шкалам STODYS ($p = 0,007$), STOPAIN ($p = 0,038$), STORFX ($p < 0,001$), STOEAT ($p < 0,001$), STOANX ($p < 0,001$), STODM ($p = 0,045$), STOTA ($p = 0,004$). Различия оказались не достоверными по шкалам STOBI ($p = 0,135$) и STOHL ($p = 0,149$) (рис. 6).

Через 12 месяцев после операции общая тенденция к преимуществу группы восстановления дуоденального пассажа сохранялась. Статистически значимы различия между группами отмечались по шкалам STODYS ($p = 0,007$), STOPAIN ($p = 0,038$), STORFX,000 STOEAT ($p < 0,001$), STOANX ($p < 0,001$), STODM ($p = 0,045$), STOTA ($p = 0,004$). Различия оказались не достоверными по шкалам STOBI ($p = 0,135$) и STOHL ($p = 0,149$). Различия по шкале STOBI достигли границ статистической значимости ($p < 0,001$), сохранилось статистически значимое преимущество группы с СДП по показателям STODYS, STOPAIN, STORFX, STOEAT, STOANX и STOTA. Различия по симптомам STODM и STOHL оказались не достоверными (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика КЖ по шкале EORTC QLQ-C30 с модулем STO22 у больных РЖ в ранние сроки после операции (3 месяца) характеризуется резким

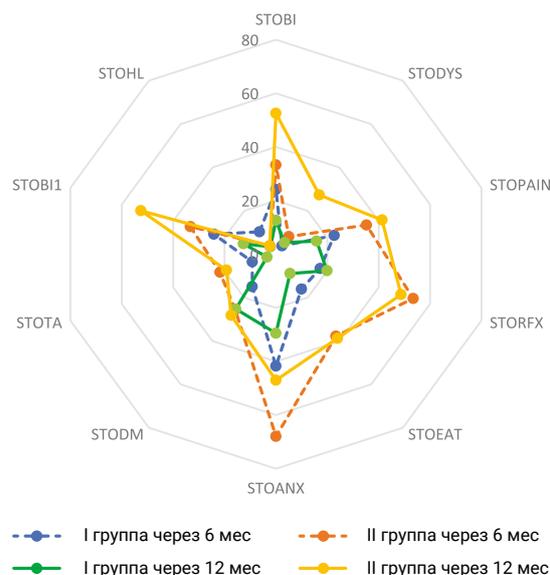


Рис. 7. Динамика показателей КЖ по шкалам модуля QLQ-STO22 у пациентов после ГЭ в зависимости от способа реконструкции через 12 месяцев после операции. I группа – с сохранением дуоденального пассажа, II группа – с реконструкцией по Ру. STOBI – изменение внешности; STODYS – дисфагия; STOPAIN – боль; STORFX – симптомы рефлюкса; STOEAT – ограничения в питании; STOANX – тревожность; STODM – сухость во рту; STOTA – изменение вкуса; STOHL – выпадение волос

снижением показателей суммарного КЖ и всех шкал функционирования и повышением значений по шкалам симптомов, в более поздние сроки (6 и 12 месяцев после операции) происходит трансформация параметров КЖ в сторону их улучшения.

Динамика восстановления параметров КЖ у больных РЖ после хирургического лечения зависит от статуса дуоденального пассажа: в группе пациентов с сохранением дуоденального пассажа отмечается более быстрая позитивная динамика восстановления показателей по шкалам функционирования и снижения симптоматических шкал, чем у пациентов без включения ДПК. Таким образом, сохранение дуоденального пассажа при хирургическом лечении РЖ положительно влияет на динамику восстановления КЖ пациентов, обеспечивая позитивный вклад в качество и результаты противоопухолевого лечения.

Список источников

1. Franciosi V, Maglietta G, Degli Esposti C, Caruso G, Cavanna L, Bertè R, et al. Early palliative care and quality of life of advanced cancer patients-a multicenter randomized clinical trial. *Ann Palliat Med*. 2019 Sep;8(4):381–389. <https://doi.org/10.21037/apm.2019.02.07>

2. Hu Y, Zaydfudim VM. Quality of Life After Curative Resection for Gastric Cancer: Survey Metrics and Implications of Surgical Technique. *J Surg Res.* 2020 Jul;251:168–179. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.02.005>
3. Jung JH, Lee SS, Chung HY. Quality of life changes in elderly patients after gastrectomy: perspective of an aged Asian society in the 2010s. *Ann Surg Treat Res.* 2022 Apr;102(4):214–222. <https://doi.org/10.4174/astr.2022.102.4.214>
4. Park KB, Park JY, Lee SS, Chung HY, Kwon OK. Chronological changes in quality of life and body composition after gastrectomy for locally advanced gastric cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2020 May;98(5):262–269. <https://doi.org/10.4174/astr.2020.98.5.262>
5. Tabernero J, Alsina M, Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *Gastric Cancer.* 2020 Jul;23(4):689–698. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01053-9>
6. Conroy T, Marchal F, Blazeby JM. Quality of life in patients with oesophageal and gastric cancer: an overview. *Oncology.* 2006;70(6):391–402. <https://doi.org/10.1159/000099034>
7. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019 Oct;28(10):2641–2650. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>
8. Raina SK. State of The Globe: Health-Related Quality of Life as Health Status Measure: Time to Move On. *J Glob Infect Dis.* 2019;11(3):89–90. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_163_18
9. Alkhaffaf B, Blazeby JM, Bruce IA, Morris RL. Patient priorities in relation to surgery for gastric cancer: qualitative interviews with gastric cancer surgery patients to inform the development of a core outcome set. *BMJ Open.* 2020 Feb 12;10(2):e034782. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034782>
10. Hiramatsu Y, Kikuchi H, Takeuchi H. Function-Preserving Gastrectomy for Early Gastric Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 10;13(24):6223. <https://doi.org/10.3390/cancers13246223>
11. Mao X, Xu X, Zhu H, Ji C, Lu X, Wang B. A comparison between pylorus-preserving and distal gastrectomy in surgical safety and functional benefit with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020 Jul 8;18(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01910-y>
12. Nunobe S, Hiki N. Function-preserving surgery for gastric cancer: current status and future perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:77. <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.09.07>
13. Tsujiura M, Nunobe S. Functional and nutritional outcomes after gastric cancer surgery. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:29. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.11.10>
14. Van Amelsfoort RM, Walraven I, Kieffer J, Jansen EPM, Cats A, van Grieken NCT, et al. Quality of Life Is Associated With Survival in Patients With Gastric Cancer: Results From the Randomized CRITICS Trial. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Mar;20(3):261–267. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7057>
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels, 2001.
17. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2004 Oct;40(15):2260–2268. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.05.023>

Информация об авторах:

Асипович Олеся Михайловна – аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-6335>

Уваров Иван Борисович ✉ – д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация; заведующий отделением абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>, SPIN: 6871-1440, AuthorID: 456706, ResearcherID: AAB-5295-2022, Scopus Author ID: 57188736991

Порханов Владимир Алексеевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>, SPIN: 2446-5933, AuthorID: 682896

Вклад авторов:

Асипович О. М. – разработка дизайна исследования, сбор, интерпретация данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Уваров И. Б. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Порханов В. А. – разработка дизайна исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Локальные уровни лимфоцитов и цитокинов у больных раком ободочной кишки при субкомпенсированной кишечной непроходимости

Н. И. Симоненко², Е. Ю. Златник^{1✉}, Е. А. Дженкова¹, О. Г. Шульгина¹, Е. С. Бондаренко¹,
А. Ю. Максимов¹, А. А. Маслов¹, А. В. Снежко¹

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

² ГБУ РО «Онкодиспансер», г. Каменск-Шахтинский, Российская Федерация

✉ elena-zlatnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение факторов локального иммунитета и состава ряда интерлейкинов у больных раком ободочной кишки при субкомпенсированной кишечной непроходимости.

Пациенты и методы. У 60 больных местнораспространенным раком левого фланга ободочной кишки (30 с субкомпенсированной кишечной непроходимостью и 30 без нее) при проведении операции, выполненной первым этапом лечения, брали образцы тканей опухоли, перитуморальной зоны и линии резекции, в которых методом проточной цитометрии изучали состав субпопуляций Т-, В-, NK-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+CD25+CD127dim, CD19+, CD16+CD56+), иммуноферментным методом – уровни цитокинов (IL-6, TNF-α, IL-1α, IL-8).

Результаты. Исследования показали более высокие уровни интерлейкинов в опухолях больных обеих групп, чем в неопухолевых тканевых образцах. При наличии субкомпенсированной кишечной непроходимости локальные уровни провоспалительных цитокинов были выше по сравнению с больными, у которых она не выявлена: IL-6 и IL-1α во всех исследованных тканях, IL-8 – в образцах опухоли и перитуморальной зоны; TNF-α – в опухоли и линии резекции. При отсутствии кишечной непроходимости в опухолевой ткани по сравнению с неопухолевыми образцами было повышено содержание Т-лимфоцитов за счет CD4+ и CD8+, а уровни Tregs были ниже. Эти различия нивелировались при наличии кишечной непроходимости, т. е. накопления в опухоли Т-лимфоцитов, обеспечивающих адаптивный иммунитет, у таких больных не наблюдалось. Более низкий уровень у них CD8+ Т-клеток и более высокий – Tregs в ткани линии резекции формирует низкий цитотоксический потенциал ткани, остающейся после операции.

Заключение. Наличие у больных раком ободочной кишки субкомпенсированной кишечной непроходимости приводит к ряду количественных изменений факторов локального иммунитета по сравнению с больными, у которых она не выявлена или была компенсированной. Среди этих изменений представляются особенно неблагоприятными более высокое содержание провоспалительных цитокинов, в частности, IL-6, в ткани линии резекции, наряду с более низким количеством CD8+ Т-лимфоцитов и более высоким – Tregs, что предполагает снижение антипролиферативного потенциала не только в опухоли, но и в неопухолевых тканях.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, кишечная непроходимость, цитокины, лимфоциты, локальный иммунитет

Для цитирования: Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Дженкова Е. А., Шульгина О. Г., Бондаренко Е. С., Максимов А. Ю., Маслов А. А., Снежко А. В. Локальные уровни лимфоцитов и цитокинов у больных раком ободочной кишки при субкомпенсированной кишечной непроходимости. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 24-31. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-2>, <https://elibrary.ru/fwpu>

Для корреспонденции: 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

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

E-mail: elena-zlatnik@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457

ResearcherID: AAI-1311-2020

Scopus Author ID: 6603160432

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по медицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 22.01.2021 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 17.07.2024; одобрена после рецензирования 17.12.2024; принята к публикации 03.02.2025

© Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Дженкова Е. А., Шульгина О. Г., Бондаренко Е. С., Максимов А. Ю., Маслов А. А., Снежко А. В., 2025

Local levels of lymphocytes and cytokines in colon cancer patients with bowel obstruction

N. I. Simonenko², E. Yu. Zlatnik^{1✉}, E. A. Dzhenkova¹, O. G. Shulgina¹, E. S. Bondarenko¹, A. Yu. Maksimov¹,
A. A. Maslov¹, A. V. Snezhko¹

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

² Oncological Dispensary, Shakhty, Russian Federation

✉ elena-zlatnik@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To study local immunity and cytokine levels in colon cancer patients with subcompensated intestinal obstruction.

Patients and methods. In 60 patients with locally advanced left-side colon carcinoma (30 with and 30 without bowel obstruction) during the surgery samples of tumor, peritumoral area and resection line tissue were obtained. After disintegration of tissue samples T-, B-, NK-lymphocytes` subsets (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+CD25+CD127dim, CD19+, CD16+CD56+) were studied by flow cytometry and inflammatory cytokines` content (TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8) via ELISA test.

Results. Higher levels of interleukins were shown in the tumors of patients in both groups compared to the tumor-free tissue samples. In the presence of subcompensated intestinal obstruction, local levels of proinflammatory cytokines were higher than in patients who did not have it: IL-6 and IL-1 α in all tissues studied, IL-8 in tumor and peritumoral zone samples; TNF- α – in the tumor and the resection line. In the absence of intestinal obstruction in the tumor tissue, compared with non-tumor samples, the content of T-lymphocytes was increased due to CD4+ and CD8+, and Tregs levels were lower. These differences were leveled in the presence of intestinal obstruction, i. e., accumulation of T-lymphocytes in the tumor, providing adaptive immunity, was not observed in such patients. Their lower levels of CD8+ T cells and higher levels of Tregs in the tissue of the resection line form a low cytotoxic potential of the tissue remaining after surgery.

Conclusions. The presence of subcompensated intestinal obstruction in patients with colon cancer leads to a number of quantitative changes in local immunity factors compared with patients in whom it was not detected or was compensated. Among these changes, a particularly unfavorable content of pro-inflammatory cytokines, in particular IL-6, in the tissue of the resection line, along with a lower number of CD8+ T lymphocytes and a higher number of Tregs, which suggests a decrease in antiproliferative potential not only in the tumor, but also in non-tumor tissues.

Keywords: colon cancer, bowel obstruction, cytokines, lymphocytes, local immunity

For citation: Simonenko N. I., Zlatnik E. Yu., Dzhenkova E. A., Shulgina O. G., Bondarenko E. S., Maksimov A. Yu., Maslov A. A., Snezhko A. V. Local levels of lymphocytes and cytokines in colon cancer patients with bowel obstruction. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 24-31. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-3>, <https://elibrary.ru/fwpu>

For correspondence: Elena Yu. Zlatnik – Dr. Sci. (Med.), MD, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of 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: elena-zlatnik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>
SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457
ResearcherID: AAL-1311-2020
Scopus Author ID: 6603160432

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, were observed in the work. The study was approved by the Committee on Medical Ethics of the National Research Medical Center of Oncology (extract from the minutes of meeting No. 2 dated 01/22/2021). Informed consent was obtained from all participants in the study

Funding: this work was not funded

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

The article was submitted 17.07.2024; approved after reviewing 17.12.2024; accepted for publication 03.02.2025

Кишечная непроходимость (КН) является одним из нередко встречающихся осложнений: она описана в 20 % случаев рака ободочной кишки с преобладающей частотой в ее левом фланге [1]. Механическая КН является следствием прекращения пассажа химуса по кишечнику из-за полной или частичной обтурации его просвета, сопровождается интоксикацией и рядом метаболических, микробиологических, иммунологических и других нарушений. Как указано в Клинических рекомендациях 2023 г., современная классификация КН, возникающей у больных раком ободочной кишки, подразделяет ее по степени компенсации на компенсированную (периодически возникающие запоры, сопровождающиеся задержкой стула и затруднением отхождения газов; на обзорной рентгенограмме брюшной полости может выявляться пневматизация ободочной кишки с единичными уровнями жидкости в ней); субкомпенсированную (задержка стула и газов менее 3 сут., на обзорной рентгенограмме определяются тонкокишечные арки, пневматоз и чаши Клойбера в правой половине живота; отсутствуют признаки полиогранных дисфункций; эффективна консервативная терапия); декомпенсированную (задержка стула и газов более 3 сут.; рентгенологические признаки как толсто-, так и тонкокишечной непроходимости с локализацией тонкокишечных уровней и арок во всех отделах брюшной полости; рвота застойным содержимым; наличие органических дисфункций) [2]. Нарушения, вызванные КН, затрагивают различные процессы. Растяжение проксимального отдела кишки вызывает застой кишечного содержимого, накопление токсических продуктов, усиление воспалительных процессов [3]. При этом страдает барьерная функция кишечной слизистой, развиваются дисбиотические изменения и бактериемия с опасностью возникновения перитонита и эндотоксемии [4], которые сопровождаются массивным выбросом цитокинов [5]. Многие из них имеют тропность к эндотелию сосудов и вызывают нарушение микроциркуляции с микротромбообразованием, что также может привести к некрозу кишечной стенки с возможностью ее перфорации.

Иммунологические изменения, тем более локальные, при КН исследованы мало и, в основном, в эксперименте. Так, на экспериментальной модели частичной обструкции дистальной части толстой кишки было показано, что она вызывает деплецию как В-лимфоцитов, так и обеих основных Т-клеточных субпопуляций в лимфоидных органах [6]; авторы связывают это с нарушением

состава микробиоты, гиперпродукцией IL-6, кортикостерона и остеопонтина. На модели КН показано повышение проницаемости мукозального барьера ободочной кишки и транслокация микробиоты, что, по мнению авторов, также вызывает неблагоприятные иммунологические изменения [7].

Однако при анализе клинического материала уделяется внимание многим факторам развития КН у больных раком ободочной кишки (несвоевременной диагностике, макроскопической морфологии опухоли, васкуляризации и толщине кишечной стенки, активности перистальтики), но не упоминаются состояние иммунитета, что говорит о неисследованности данной проблемы, как показано в недавнем обзоре [1]. Только единичные работы можно косвенно связать с этой темой: например, рассматривалась разница метаболома у больных с неопухолевой и опухолевой КН, причем в последнем случае было отмечено преобладание нарушений метаболизма триптофана [8], а, как известно, продукты измененного метаболизма этой аминокислоты обладают значительным иммуносупрессивным и проонкогенным действием [9].

Цель исследования: изучение факторов локального иммунитета и состава ряда интерлейкинов в тканях больных раком ободочной кишки при субкомпенсированной кишечной непроходимости.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 2 группы больных местнораспространенным раком ободочной кишки (левого фланга): 30 больных с субкомпенсированной КН и 30 больных без явлений непроходимости (всего $n = 60$). Исследование одобрено Комитетом по медицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 22.01.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования. В каждой группе преобладали больные женского пола (54 и 56 % соответственно), средний возраст составлял $64 \pm 5,5$ и $65 \pm 6,3$ лет соответственно. По полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний значимых различий между группами не отмечено. Всем больным первым этапом лечения выполнены радикальные оперативные вмешательства.

Критериями исключения были наличие предоперационного медикаментозного лечения, наличие

инфекционных осложнений и перитонита, локализация опухоли в правом фланге ободочной кишки, декомпенсированная кишечная непроходимость.

Диагноз КН, вызванной опухолью, устанавливали предоперационно клинически и рентгенологически.

Для оценки локального клеточного иммунитета и состава цитокинов при операции брали образцы ткани опухоли (ОП), а также визуально неизмененных участков тканей, отступя проксимально 1–3 см (перитуморальная зона, ПЗ) и 10 см (линия резекции, ЛР) от края опухоли. Определение концентрации интерлейкинов (IL-1α, IL-6, IL-8) и фактора некроза опухоли (TNF-α) проводили в гомогенатах полученных образцов тканей методом ИФА с тест-системами фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) с расчетом удельного содержания (на 1 г белка, определяемого биуретовым методом). Уровни лимфоцитарных субпопуляций определяли в гомогенатах тканевых образцов с помощью проточной цитометрии (FACS Canto II, BD) с помощью панели T-В- NK, результаты выражали в процентах.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение данных не носило нормального характера, для их

статистической обработки использовали критерий Манна – Уитни; количественные показатели представляли в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me; LQ; UQ). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количество общего белка в исследуемых тканях различалось несущественно, вариабельность данных по этому показателю незначительна. Удельное содержание провоспалительных цитокинов в гомогенатах исследуемых образцов тканей больных основной и контрольной групп представлено в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, содержание исследованных цитокинов в опухоли статистически значимо превышало их уровни в образцах обеих неопухолевых тканей, причем это наблюдалось в обеих сравниваемых группах вне зависимости от наличия КН. Так, у больных обеих групп содержание всех исследованных цитокинов не различалось между перитуморальной областью и линией резекции, а в ткани опухоли было выше, чем в обеих неопухолевых тканях.

Межгрупповое сопоставление тканевых уровней цитокинов выявило, что наличие КН сопровождается более высоким содержанием в опухолевой ткани TNF-α, IL-6, IL-8, IL-1α (в 1,7, 2,2, 1,7 и 2,6 раза соответственно), чем при отсутствии КН (для всех

Таблица 1. Удельное содержание цитокинов в тканях опухоли толстой кишки, перитуморальной зоны и линии резекции больных раком ободочной кишки с отсутствием и наличием КН

Образцы тканей	Удельное содержание цитокинов (пг/г белка)							
	TNF-α		IL-6		IL-8		IL-1α	
	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН
Опухоль, Me	1,5* **	2,6* ** Δ	7,0* **	15,5* ** Δ	23,2* **	41,3* ** Δ	20,3* **	52,3* ** Δ
LQ	1,0	2,3	4,5	12,8	19,5	33,4	13,5	38,9
UQ	2,1	3,1	10,0	18,7	28,7	45,8	23,6	60,7
Перитуморальная зона, Me	0,5	0,9	0,8	5,1 Δ	8,2	19,2 Δ	9,2	18,1 Δ
LQ	0,2	0,5	0,3	3,2	5,5	15,5	5,7	14,0
UQ	1,0	1,5	1,0	11,4	11,2	22,7	13,1	26,2
Линия резекции, Me	0,5	1,3 Δ	1,2	5,5 Δ	10,1	13,0	7,0	19,0 Δ
LQ	0,3	1,0	0,6	3,5	6,7	9,7	4,8	15,7
UQ	1,0	1,8	1,4	8,9	12,5	15,5	10,2	22,6

Примечание: * – отличия от показателя ПЗ; ** – отличия от показателя ЛР; Δ – различия между группами ($p < 0,05$)

цитокинов $p < 0,05$). В ткани ПЗ больных с КН уровни IL-6, IL-8 и IL-1 α также были статистически значимо выше, чем у больных без КН: в 6,3, 2,3 и 2 раза соответственно. В ткани линии резекции при КН уровни IL-1 α в 2,7 раза, а IL-6 – в 4,6 раза превышали показатели больных без КН ($p < 0,05$). Как видно из табл. 1, содержание IL-6 имело максимальные различия между сравниваемыми группами в образцах неопухолевых тканей (ПЗ и ЛР) (во всех случаях $p < 0,05$), а различия по TNF- α были минимальными.

Содержание Т-лимфоцитов основных субпопуляций в исследованных тканевых образцах больных сравниваемых групп представлено в табл. 2, из которой видно, что в опухолевой ткани больных без КН общее количество Т-клеток (CD3+) было статистически значимо выше, чем у больных с субкомпенсированной КН. Эти различия наблюдались за счет более высоких уровней обеих основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+), тогда как содержание Tregs у этих больных было в 2 раза ниже; для всех Т-клеток $p < 0,05$. В ПЗ статистически значимых различий между группами не выявлено, однако в ткани ЛР больных с КН определялись более высокие уровни Tregs при более низких CD8+. Следует отметить, что при наличии КН Т-клеточный состав ПЗ и ЛР не имел статистически значимых отличий от опухолевой ткани, тогда как при отсутствии КН он был выражен по уровням CD3+, CD4+

и CD8+, которые в опухолевой ткани превышали их содержание в неопухолевых образцах в 1,5–2 раза.

Оценка содержания естественных киллеров в образцах ткани опухоли больных без КН показала его более высокие значение в ткани ПЗ по сравнению с опухолью (Me 10,1 [6,4;12,5] и 4,1 [2,9;5,0] %) соответственно ($p < 0,05$), чего не наблюдалось у больных с КН, у которых уровень этих клеток в опухоли хотя и был несколько выше, чем в неопухолевых образцах, однако без статистической значимости. Межгрупповых различий по этому показателю также не отмечено.

Содержание В-лимфоцитов в ПЗ и ЛР как больных с КН, так и без КН, было статистически значимо выше, чем в опухоли. Их уровень был минимален в образцах опухоли больных при отсутствии КН (Me 4,7 [3,3;6,0] против 19,2 [11,0;23,5] % с КН), а в тканях ПЗ и ЛР межгрупповых различий не отмечено (в ПЗ больных с КН 37,0 [24,4;41,2] против 29,3 [15,5;34,2] без КН; в ЛР 37,2 [28,5;41,4] против 29,2 [20,2;33,5] % соответственно, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами отмечен ряд различий между клеточными и цитокиновыми факторами у больных раком ободочной кишки левого фланга с наличием субкомпенсированной КН и отсутствием или компен-

Таблица 2. Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов в тканях опухоли толстой кишки, перитуморальной зоны и линии резекции больных раком ободочной кишки с отсутствием и наличием КН

Образцы тканей	Субпопуляции Т-лимфоцитов (%)							
	CD3+		CD4+		CD8+		Tregs	
	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН	Без КН	КН
Опухоль, Me	88,0* **	62,2 Δ	51,4* **	39,2 Δ	38,2*	21,5 Δ	7,1	15,2 Δ
LQ	69,2	50,4	46,3	29,3	31,3	15,2	3,3	11,4
UQ	91,1	67,6	59,8	45,0	44,6	28,3	9,1	21,0
Перитуморальная зона, Me	63,0	55,2	33,5*	34,3	26,2	19,9	4,4	12,0
LQ	55,4	48,4	27,4	24,2	18,0	13,3	3,1	5,8
UQ	67,2	66,1	40,1	38,1	30,4	31,4	4,9	14,9
Линия резекции, Me	65,6	60,2	25,1*	27,4	44,5**	25,8 Δ	3,9	9,8 Δ
LQ	61,5	52,9	14,9	21,1	35,2	18,9	1,9	4,7
UQ	68,0	69,9	30,7	30,2	47,9	30,3	4,6	12,5

Примечание: * – отличия от показателя ПЗ; ** – отличия от показателя ЛР; Δ – различия между группами ($p < 0,05$)

сированной КН. Субкомпенсированная КН сопровождается рядом отличий, представляющихся неблагоприятными. Прежде всего, это высокий уровень тканевых провоспалительных цитокинов, среди которых IL-6, который хорошо известен как обладающий проонкогенным и проангиогенным действием, способствующий инвазии, метастазированию, эпителиально-мезенхимальному переходу [10–11]. Его высокое содержание не только в опухоли, но и в неопухолевых тканях, прежде всего, в линии резекции, может характеризовать состояние последней как менее благоприятное по сравнению с больными без КН. Другие из исследованных нами цитокинов также создают микроокружение, способствующее росту и распространению опухоли. Проонкогенное действие IL-6 опосредовано через транскрипционный фактор STAT3, а TNF- α через NF- κ B, синергическая активация которых вызывает рост клеток колоректального рака [24]. Подобные свойства описаны у IL-1 [25] и IL-8 [26].

Что касается локального содержания лимфоцитов, то установленные нами различия между больными с КН и без нее касаются прежде всего популяции Т-клеток: при наличии субкомпенсированной КН их уровни оказались ниже, чем при ее отсутствии, за счет более низкого содержания как Т-хелперов, так и цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). Обнаруженный у больных с КН более высокий уровень Tregs, наряду с низким содержанием CD8+ клеток предполагает низкий цитотоксический потенциал ткани, что особенно важно для линии резекции. В литературе неоднократно описана значимость иммунологического микроокружения опухоли как в плане прогноза, так и для эффективной иммунотерапии, в частности, инги-

биторами иммунных контрольных точек, а также химиотерапии [12, 13–16]. В литературе придается важное прогностическое значение локально присутствующим Т-лимфоцитам – их количеству и субпопуляционному составу, прежде всего, содержанию CD8+ Т-клеток, а также их функциональной активности [17–22]. В возникновении и прогрессии злокачественной опухоли, в частности, в ободочной кишке, играет важную роль «иммуноредактирование», т. е. накопление в ней факторов иммунной системы, способных проявлять не противоопухолевое, а проонкогенное действие [23]. По-видимому, КН, вызывающая нарушение состава микробиоты и пассажа кишечного содержимого, способствует развитию этого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что наличие у больных раком ободочной кишки субкомпенсированной кишечной непроходимости приводит к ряду количественных изменений факторов локального иммунитета и тканевого содержания цитокинов по сравнению с больными, у которых она не выявлена или была компенсированной. Среди этих изменений представляются особенно неблагоприятными более высокое содержание провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 α , TNF- α) в ткани линии резекции, наряду с более низким в ней количеством CD8+ Т-лимфоцитов и более высоким – Tregs, что предполагает снижение антипролиферативного потенциала ткани, остающейся в организме больного после оперативного вмешательства у больных раком ободочной кишки, осложненным кишечной непроходимостью.

Список источников

1. Grigorean VT, Erchid A, Coman IS, Lițescu M. Colorectal Cancer-The “Parent” of Low Bowel Obstruction. *Medicina* (Kaunas). 2023 May 2;59(5):875. <https://doi.org/10.3390/medicina59050875>
2. Ачкасов С. И., Багателия З. А., Багненко С. Ф., Беляев А. М., Геворкян Ю. А., Денисенко В. Л. и др. Острая толстокишечная непроходимость опухолевой этиологии (K56.6; C18, C19, C20), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(2):10–31. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-31>, EDN: GYLRHQ
3. Rajan R, Clark DA. Current management of large bowel obstruction: a narrative review. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2022 Jul 30;7:23. <https://doi.org/10.21037/ales-21-45>
4. Catena F, De Simone B, Coccolini F, Di Saverio S, Sartelli M, Ansaloni L. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J Emerg Surg*. 2019;14:20. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0240-7>
5. Lv X, Yu H, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, et al. A nomogram for predicting bowel obstruction in preoperative colorectal cancer patients with clinical characteristics. *World J Surg Oncol*. 2019 Jan 18;17(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1562-3>

6. Lin YM, Hegde S, Cong Y, Shi XZ. Mechanisms of lymphoid depletion in bowel obstruction. *Front Physiol.* 2022;13:1005088. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1005088>
7. Mo J, Gao L, Zhang N, Xie J, Li D, Shan T, et al. Structural and quantitative alterations of gut microbiota in experimental small bowel obstruction. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255651>
8. Zeng J, Peng J, Jiang H, Deng P, Li K, Long D, et al. Establishment of an early diagnosis model of colon cancerous bowel obstruction based on ¹H NMR. *PLoS One.* 2022;17(8):e0266730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266730>
9. Zhang HL, Zhang AH, Miao JH, Sun H, Yan GL, Wu FF, et al. Targeting regulation of tryptophan metabolism for colorectal cancer therapy: a systematic review. *RSC Adv.* 2019 Jan 22;9(6):3072–3080. <https://doi.org/10.1039/c8ra08520j>
10. Borowczak J, Szczerbowski K, Maniewski M, Kowalewski A, Janiczek-Polewska M, Szyberg A, et al. The Role of Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Colorectal Carcinoma-Recent Findings and Review. *Biomedicines.* 2022 Jul 11;10(7):1670. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071670>
11. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci.* 2020;16(13):2323–2339. <https://doi.org/10.7150/ijbs.46651>
12. Кит О. И., Кириченко Е. Ю., Новикова И. А., Максимов А. Ю., Филиппова С. Ю., Гранкина А. О. и др. Иммуноterapia колоректального рака: современное состояние и перспективы (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2017;9(3):138-150. <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.18>
13. Reitsam NG, Märkl B, Dintner S, Sipos E, Grochowski P, Grosser B, et al. Alterations in Natural Killer Cells in Colorectal Cancer Patients with Stroma AReactive Invasion Front Areas (SARIFA). *Cancers (Basel).* 2023 Feb 3;15(3):994. <https://doi.org/10.3390/cancers15030994>
14. Li Y, Hu J, Zhi M. Heterogeneity of immune infiltration and immunotherapy in colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2024;12:goad079. <https://doi.org/10.1093/gastro/goad079>
15. Iwahori K. Cytotoxic CD8+ Lymphocytes in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1224:53–62. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8_4
16. Tintelnot J, Stein A. Immunotherapy in colorectal cancer: Available clinical evidence, challenges and novel approaches. *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 7;25(29):3920–3928. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i29.3920>
17. Aristin Revilla S, Kranenburg O, Coffey PJ. Colorectal Cancer-Infiltrating Regulatory T Cells: Functional Heterogeneity, Metabolic Adaptation, and Therapeutic Targeting. *Front Immunol.* 2022;13:903564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903564>
18. Lalos A, Tülek A, Tosti N, Mechera R, Wilhelm A, Soysal S, et al. Prognostic significance of CD8+ T-cells density in stage III colorectal cancer depends on SDF-1 expression. *Sci Rep.* 2021 Jan 12;11(1):775. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80382-2>
19. Сагакянц А. Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). *Южно-Российский онкологический журнал.* 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>, EDN: SJHKLA
20. Galon J, Hermitte F, Mlecnik B, Marliot F, Bifulco CB, Lugli A, et al. Immunoscore clinical utility to identify good prognostic colon cancer stage II patients with high-risk clinico-pathological features for whom adjuvant treatment may be avoided. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):487. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.487
21. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, Marliot F, Lugli A, Lee JJ, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 1;38(31):3638–3651. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03205>
22. Pagès F, André T, Taieb J, Vernerey D, Henriques J, Borg C, et al. Prognostic and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):921–929. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.310>
23. Lasek W. Cancer immunoediting hypothesis: history, clinical implications and controversies. *Cent Eur J Immunol.* 2022;47(2):168–174. <https://doi.org/10.5114/ceji.2022.117376>
24. Bhat AA, Nisar S, Singh M, Ashraf B, Masoodi T, Prasad CP, et al. Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy. *Cancer Commun (Lond).* 2022 Aug;42(8):689–715. <https://doi.org/10.1002/cac2.12295>
25. Xie J, Zhang Y, Jiang L. Role of Interleukin-1 in the pathogenesis of colorectal cancer: A brief look at anakinra therapy. *Int Immunopharmacol.* 2022 Apr;105:108577. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108577>
26. Bazzichetto C, Milella M, Zampiva I, Simionato F, Amoreo CA, Buglioni S, et al. Interleukin-8 in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Its Potential Role as a Prognostic Biomarker. *Biomedicines.* 2022 Oct 19;10(10):2631. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102631>

Информация об авторах:

Симоненко Николай Иванович – врач-онколог онкологического отделения г. Каменск-Шахтинский, ГБУ РО «Онкодиспансер», г. Шахты, Российская Федерация

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

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

Шульгина Оксана Геннадьевна – младший 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/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334

Бондаренко Елена Сергеевна – младший 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/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, Scopus Author ID: 57200132337

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus AuthorID: 56579049500

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач, руководитель отделения абдоминальной онкологии № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135, Scopus Author ID: 6701854863

Вклад авторов:

Симоненко Н. И. – проведение лечения больных, взятие образцов тканей

Златник Е. Ю. – анализ результатов, написание статьи

Дженкова Е. А. – анализ результатов,

Шульгина О. Г. – статистическая обработка данных, форматирование текста

Бондаренко Е. С. – выполнение исследований

Максимов А. Ю. – разработка концепции

Маслов А. А. – статистическая обработка данных, анализ результатов

Снежко А. В. – статистическая обработка данных, анализ результатов

Микрокомпьютерная визуализация *in vivo* ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы с применением контраста на основе наночастиц LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %)

Д. В. Ходакова^{1✉}, А. С. Гончарова¹, К. С. Еремин¹, С. В. Гурова¹, З. М. Гаджимагомедова²,
О. Е. Положенцев², А. В. Галина¹, А. А. Шульга¹, И. В. Головинов¹, Т. М. Кечерюкова¹

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

² Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследование эффективности нового контрастного агента LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) на ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на самках мышей линии BALB/c Nude. Подкожная модель была получена введением в правый бок животных опухолевой культуры клеток Her G2. Модель ортотопической гепатоцеллюлярной карциномы получили путем имплантации в левую долю печени мышей фрагмента подкожного ксенографта Her G2. Коллоидные водные растворы наночастиц LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) готовили путем диспергирования порошка нанокристаллов в бидистиллированной воде с помощью ультразвуковой трубки в течение 30 минут. Два образца наночастиц с разными размерами (13 и 60 нм) однократно вводили мышам внутривенно в объеме 200 мкл в концентрации 40 мг/мл. Оценка изменения рентгеноконтрастности внутренних органов животных проводилась в разных временных точках (до введения наночастиц, через 5 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 24 ч., 48 ч. и 7 дней после введения) с помощью микрокомпьютерной томографии на приборе Quantum GX2. На 7-й день эксперимента выполняли эвтаназию животных методом дислокации шейных позвонков, забор и фиксацию в 10 % растворе нейтрального формалина органов (печень и селезенка). Изготовление срезов для гистологического исследования и их окрашивание проводилось по стандартной методике.

Результаты. Микрокомпьютерная томография показала накопление обоих образцов контраста в селезенке и здоровой ткани печени уже через 5 минут после его внутривенного введения животным с сохранением рентгеноконтраста в течение всех 7 дней эксперимента. Однако не было замечено специфического накопления наночастиц в опухоли. Гистологический анализ показал слабое воздействие на структуру и клетки печени и более выраженное – в селезенке.

Заключение. Наши результаты показывают, что металлические наночастицы LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) могут быть использованы в экспериментах *in vivo*, где требуется визуализация печени и селезенки, после дополнительных исследований их долгосрочного влияния.

Ключевые слова: микрокомпьютерная томография, гепатоцеллюлярная карцинома, HerG2, CDX-модель, мышечная модель, наночастицы

Для цитирования: Ходакова Д. В., Гончарова А. С., Еремин К. С., Гурова С. В., Гаджимагомедова З. М., Положенцев О. Е., Галина А. В., Шульга А. А., Головинов И. В., Кечерюкова Т. М. Микрокомпьютерная визуализация *in vivo* ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы с применением контраста на основе наночастиц LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %). Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 32-40. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-4>, <https://elibrary.ru/gvtgpw>

Для корреспонденции: 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

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

E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

ResearcherID: MCK-3167-2025

Scopus Author ID: 57221463056

Соблюдение этических стандартов: исследование было рассмотрено и одобрено локальным биоэтическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9/219). Все эксперименты на животных были выполнены в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0019

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

Статья поступила в редакцию 28.08.2024; одобрена после рецензирования 24.01.2025; принята к публикации 07.02.2025

© Ходакова Д. В., Гончарова А. С., Еремин К. С., Гурова С. В., Гаджимагомедова З. М., Положенцев О. Е., Галина А. В., Шульга А. А., Головинов И. В., Кечерюкова Т. М., 2025

In vivo microcomputed tomography visualization of a hepatocellular carcinoma orthotopic model using a contrast based on LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles

D. V. Khodakova¹✉, A. S. Goncharova¹, K. S. Eremin¹, S. V. Gurova¹, Z. M. Gadzhimagomedova², O. E. Polozhentsev², A. V. Galina¹, A. A. Shulga¹, I. V. Golovinov¹, T. M. Kecheryukova¹

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

² International Research Institute of Intelligent Materials of the Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To investigate the effectiveness of a new contrast agent based on LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles on a hepatocellular carcinoma orthotopic model.

Materials and methods. The experiment was performed on female BALB/c Nude mice. The subcutaneous model was created by injecting Hep G2 tumor cell culture into the right side of the animals. The orthotopic models were obtained by implanting a fragment of a subcutaneous Hep G2 xenograft into the left lobe of the liver of mice. Colloidal water solutions of LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles were prepared by dispersing the nanoparticle powder in bidistilled water using an ultrasonic tube for 30 minutes. Two samples with different nanoparticle sizes (13 and 60 nm) were administered to mice intravenously in a volume of 200 µl at a concentration of 40 mg/ml. The assessment of changes in radiopacity of the internal organs of animals was carried out at different points in time (before nanoparticle injection, at 5 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 24 h, 48 h, and 7 days after injection) using microcomputer tomography on a Quantum GX2 device. On the 7th day of the experiment, animals were euthanized by dislocation of the cervical vertebrae, organs (liver and spleen) were collected and fixed in a 10 % solution of neutral formalin. Sections for histological examination and their staining were made according to the standard method.

Results. Microcomputer tomography (micro-CT) results indicated accumulation of both contrast samples in the spleen and healthy liver tissue within 5 minutes after intravenous injection, maintaining X-ray contrast for the 7-days. However, no specific accumulation of nanoparticles in the tumor was observed. Histological analysis revealed minimal impact on the liver structure and cells, with a more pronounced effect in the spleen.

Conclusion. These findings suggest that LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) metal nanoparticles can be used in *in vivo* experiments for liver and spleen visualization after further investigation of their long-term effects.

Keywords: microcomputed tomography, hepatocellular carcinoma, HepG2, CDX model, mouse model, nanoparticles

For citation: Khodakova D. V., Goncharova A. S., Eremin K. S., Gurova S. V., Gadzhimagomedova Z. M., Polozhentsev O. E., Galina A. V., Shulga A. A., Golovinov I. V., Kecheryukova T. M. *In vivo* microcomputed tomography visualization of a hepatocellular carcinoma orthotopic model using a contrast based on LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) nanoparticles. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 32-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-4>, <https://elibrary.ru/gvtgpw>

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

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

E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414

ResearcherID: MCK-3167-2025

Scopus Author ID: 57221463056

Compliance with ethical standards: the study was reviewed and approved by the local bioethical committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 9/219). All animal experiments were performed in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrates

Funding: the research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state assignment in the field of scientific activity No. FENW-2023-0019

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 28.08.2024; approved after reviewing 24.01.2025; accepted for publication 07.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Модели *in vivo* на мелких лабораторных животных внесли значительный вклад в изучение патогенеза и разработку методов лечения онкологических заболеваний, в том числе рака печени, который, согласно Global Cancer Statistics за 2022 г., является третьей по значимости причиной смерти от рака среди обоих полов [1]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – основной гистологический тип рака печени, характеризующийся быстрым прогрессирующим и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то, что за последнее десятилетие возникли новые возможности скрининговых программ, передовые диагностические методы и способы лечения ГЦК, показатели заболеваемости и общей выживаемости остаются неудовлетворительными [2–3].

Создание новых лекарственных средств для улучшения результатов лечения ГЦК требует легко воспроизводимых адекватных моделей, которые создаются путем инъекции опухолевой культуры клеток или имплантации опухолевого фрагмента мышам с ослабленным иммунитетом в гетеротопический (чаще всего подкожный) или ортотопический сайт. Первый вариант является простым в осуществлении, опухолевые узлы доступны для замеров, что позволяет легко и эффективно отслеживать реакцию на лечение. Второй вариант имеет преимущество в имитации взаимодействия опухоль-хозяин, органоспецифичных состояний, инвазии и метастазирования, ответов на терапию. Однако он сложнее технически: требуются определенные навыки у исследователя, рост опухоли необходимо контролировать с помощью дополнительного оборудования [4].

За последнее десятилетие количество публикаций с использованием микрокомпьютерной томографии (микро-КТ) в доклинических исследованиях *in vivo* значительно возросло. Несмотря на то, что изначально микро-КТ демонстрировала хорошее изображение только высококонтрастных структур, были достигнуты заметные улучшения в пространственном и временном разрешении, что позволило исследователям получать подробные анатомические изображения и отслеживать прогрессирование заболевания на моделях мелких лабораторных животных. Кроме того, для повышения контрастности мягких тканей применяются контрастные вещества [5–6].

Металлические наночастицы являются подходящим кандидатом для использования в качестве контрастных веществ для микро-КТ. Атомы

металлов имеют высокие атомные номера и исключительные свойства ослабления рентгеновских лучей, поэтому обеспечивают более высокое усиление контраста, чем используемые в медицинской практике йодные препараты при той же концентрации [7]. В зависимости от цели исследования, они могут быть модифицированы: изменен размер наночастиц, покрыты органическими молекулами для увеличения биосовместимости, добавлены функциональные группы для увеличения специфичности к определенным тканям, что расширяет возможность их применения не только в диагностике, но и в терапии рака [8–9].

Цель исследования: оценить эффективность нового контрастного агента на основе наночастиц – LaF₃:Ce(5 %)Tb(15 %) на ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперимент были взяты самки мышей линии Balb/c Nude в возрасте 10–12 недель. Животные содержались при температуре 22 ± 1 °C, влажности 55 ± 15 % и 12/12 часовым циклом день/ночь. Еда и вода предоставлялись животным «ad libitum».

В работе была использована культура гепатоцеллюлярной карциномы человека Hep G2. Опухолевые клетки культивировали в среде DMEM (Gibco, Thermo Fisher Scientific), с 10 % телячьей сыворотки (Gibco, Thermo Fisher Scientific) и 1 % антибиотика (пенициллина/стрептомицина), в CO₂-инкубаторе (серия 8000W, Thermo Fisher Scientific, USA) с содержанием 5 % CO₂ и температурой 37 °C.

Все манипуляции проводились в стерильных условиях. Двум самкам мышей линии Balb/c Nude подкожно в правый бок вводили опухолевую культуру клеток Hep G2 в концентрации 5 × 10⁶ клеток в 200 мкл (рис. 1а). По достижению опухолевыми узлами объема около 100 мм³, животных эвтаназировали методом дислокации шейных позвонков, ксенографты извлекали и разрезали на фрагменты размером 1 мм³. Животных-доноров (10 самок) наркотизировали согласно протоколу, описанному нами ранее [10].

Мышей укладывали на спину, производили иссечение кожи и брюшной стенки по белой линии живота размером 30–40 мм и обнажали левую долю печени, в которую имплантировали выделенный ранее опухолевый фрагмент (рис. 1б). Далее печень возвращали в брюшную полость, брюшную стенку и кожу ушивали непрерывным хирургическим швом.

Измерение линейных размеров подкожных ксенографтов выполняли дважды в неделю. Определение объема опухоли производили по формуле:

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

где L , W – линейные размеры опухолевых узлов.

В работе были использованы два образца наночастиц LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) с разными размерами (13 и 60 нм), которые были получены гидротермальным методом синтеза. Для получения наночастиц с разным средним размером синтез осуществляли при комнатной температуре (размер ~ 13 нм) и при 400 °С (размер ~ 60 нм). Коллоидные водные растворы наночастиц LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) готовили путем диспергирования порошка нанокристаллов в бидистиллированной воде с помощью ультразвуковой трубки в течение 30 минут. Полученные растворы однократно вводили мышам внутривенно в объеме 200 мкл в концентрации 40 мг/мл (две группы по 5 животных).

Микрокомпьютерная томография проводилась на приборе Quantum GX2 microCT (Perkin Elmer, США). Животных во время сканирования анестезировали 2 % изофлураном («Laboratories Karizoo, S.A.», Испания), с помощью прибора для анестезии RAS-4 (Perkin Elmer, США). Всего было проведено 9 сканирований для каждой мыши: до введения наночастиц, через 5 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 24 ч., 48 ч. и 7 дней после введения. Параметры сканиро-

вания были следующими: напряжение – 80 кВ, сила тока – 90 мкА, поле зрения – 86 × 72 мм, размер вокселя – 140 мкм, режим сканирования – высокое разрешение, время – 4 мин., вращение гентри 360°. Полученные изображения были проанализированы в программном обеспечении Quantum GX2 (Perkin Elmer, США). Данные были проанализированы с помощью Statistica 10 и представлены как «среднее значение ± стандартная ошибка среднего».

Через 7 дней после введения контрастов и финального сканирования, животных эвтаназировали методом дислокации шейных позвонков. Фрагменты селезенки и печени с опухолевыми узлами помещали в 10 % раствор формалина на 24 часа. Фиксированные ткани затем заливали в парафин и с помощью микротомы делали срезы толщиной 5 мкм на положительно заряженные предметные стекла. Слайды окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые гистологические препараты были исследованы патологоанатомом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По сравнению с результатами, полученными до введения исследуемых веществ, уже через 5 минут после введения наночастиц размером 60 нм и через 30 минут при размере введенных наночастиц 13 нм наблюдалось значительное усиление кон-

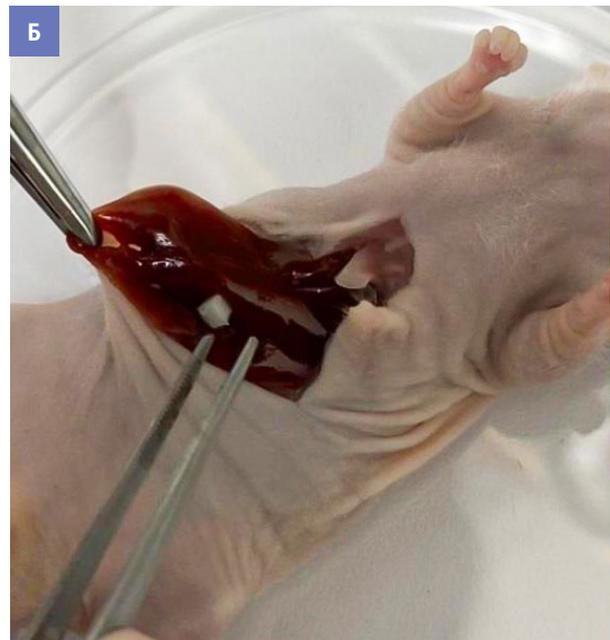
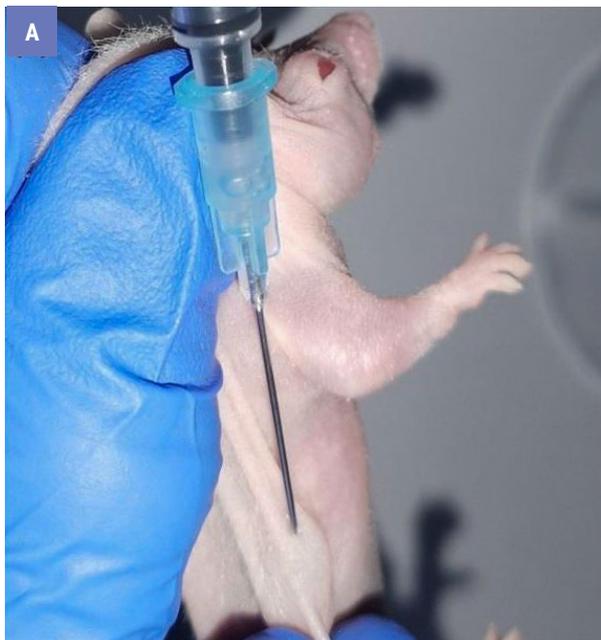


Рис. 1. Этапы создания ортотопической CDX-модели ГЦК: а – подкожное введение стерильным инсулиновым шприцом клеточной линии HepG2; б – имплантация фрагмента опухоли в левую долю печени

трастности селезенки и нормальной ткани печени. Следующие сканы, через 1, 2 и 4 часа, показывают накопление контрастов в этих органах (рис. 2). В опухолевой ткани изменение рентгеноконтрастности отсутствовало. Через 24 часа происходит небольшое вымывание наночастиц из печени, но продолжается их накопление в селезенке. Такая же динамика наблюдается на сканах, выполненных через 48 часов и 7 дней. Никакой существенной разницы между измеренным контрастным усилением таких органов, как опухоль, сердце и почки в течение всего эксперимента отмечено не было.

Масса инъецированных животных незначительно снижалась через первые и вторые сутки после введения контрастов и перестала уменьшаться после 3-го дня эксперимента (общая потеря веса для каждой мыши менее 10 %). На 6-е сутки масса мышей вернулась к начальным значениям. Изменений в других физических показателях и поведении животных в течение 7 дней не отмечалось.

Перед забором органов на гистологический анализ выполняли макроскопическое исследование. Печень мышей имела красно-коричневый цвет, в левой боковой доле хорошо визуализировался опухолевый узел. Остальные 3 доли печени – правая внутренняя с сосцевидным отростком, правая боковая с хвостатым отростком и левая внутренняя были не изменены. Селезенка у обоих животных была светлее нормы, увеличена, не имела вкраплений. Патологических изменений, вызванных введением наночастиц, остальных внутренних органов выявлено не было.

На всех гистологических препаратах печень сохраняет свою гистоструктуру. Гепатоциты расположены тонкими трабекулами, разделенными сосудами синусоидного типа. Триады, портальные тракты и центральные вены хорошо различимы (рис. 3а, б). На гистологических препаратах (рис. 3б, г) видно, что опухоль четко ограничена от нормальной ткани печени. Гистопатологическое исследование через 7 дней после введения контрастов (рис. 3в, г) показало, что

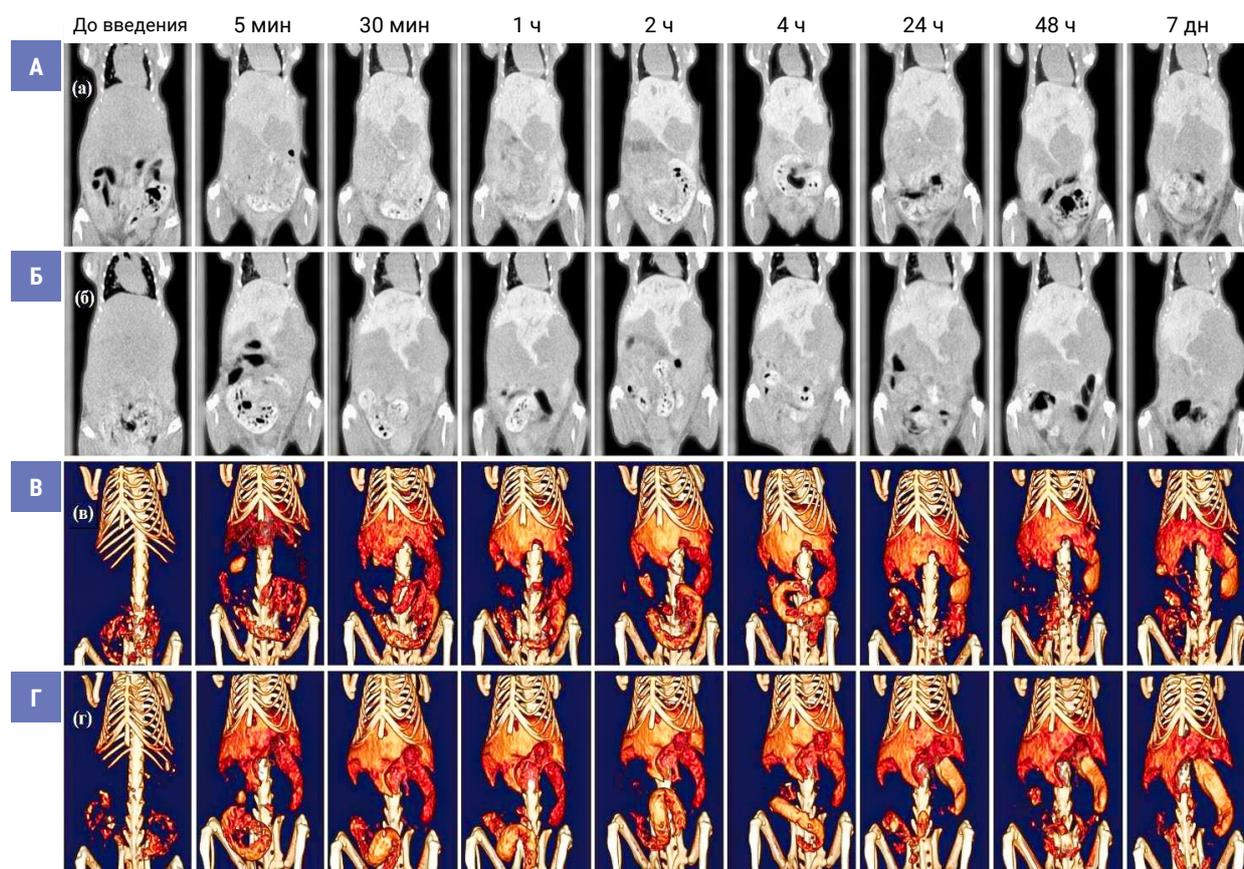


Рис. 2. Результаты микрокомпьютерной томографии *in vivo* через 5 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 24 ч., 48 ч. и 7 дней после введения LaF₃:Ce (5%)Tb (15%) с размером наночастиц: а, в – 13 нм; б, г – 60 нм. а, б – КТ-изображения в корональной проекции; в, г – 3D-изображения

в печени наблюдается эктазия центральных вен, слабовыраженное воспаление, гепатоциты несколько увеличены в размерах, ядра их более крупные с мелкодисперсным распределением хроматина. Во всех образцах лимфоидная ткань селезенки разделена тонкими трабекулами и была одинаковой плотности с находящимися в ней фолликулами. В селезенках мышей, которым вводили контраст, наблюдалась реактивная гиперплазия лимфоидной ткани и слабая инфильтрация макрофагами (рис. 3ж, з).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рентгеновская микрокомпьютерная томография за последние десятилетия приобрела большое значение. Визуализация *in vivo* мягких тканей моделей

мелких лабораторных животных стала популярной благодаря введению различных рентгеноконтрастных веществ, которые помогают обойти ограничение в виде низкой контрастности внутренних органов [6]. Для этой цели могут быть использованы металлические наночастицы, поскольку металлы обладают высоким ослаблением рентгеновских лучей и высокой плотностью. Также наночастицы могут обеспечить рентгеновский контраст в течение длительного времени [9].

В нашей работе мы использовали наночастицы LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) разных размеров на ортотопических опухолевых моделях ГЦК. Для их создания была использована опухолевая клеточная линия Нер G2. Однако при попытке создания модели ГЦК с помощью инъекционного способа возникают не-

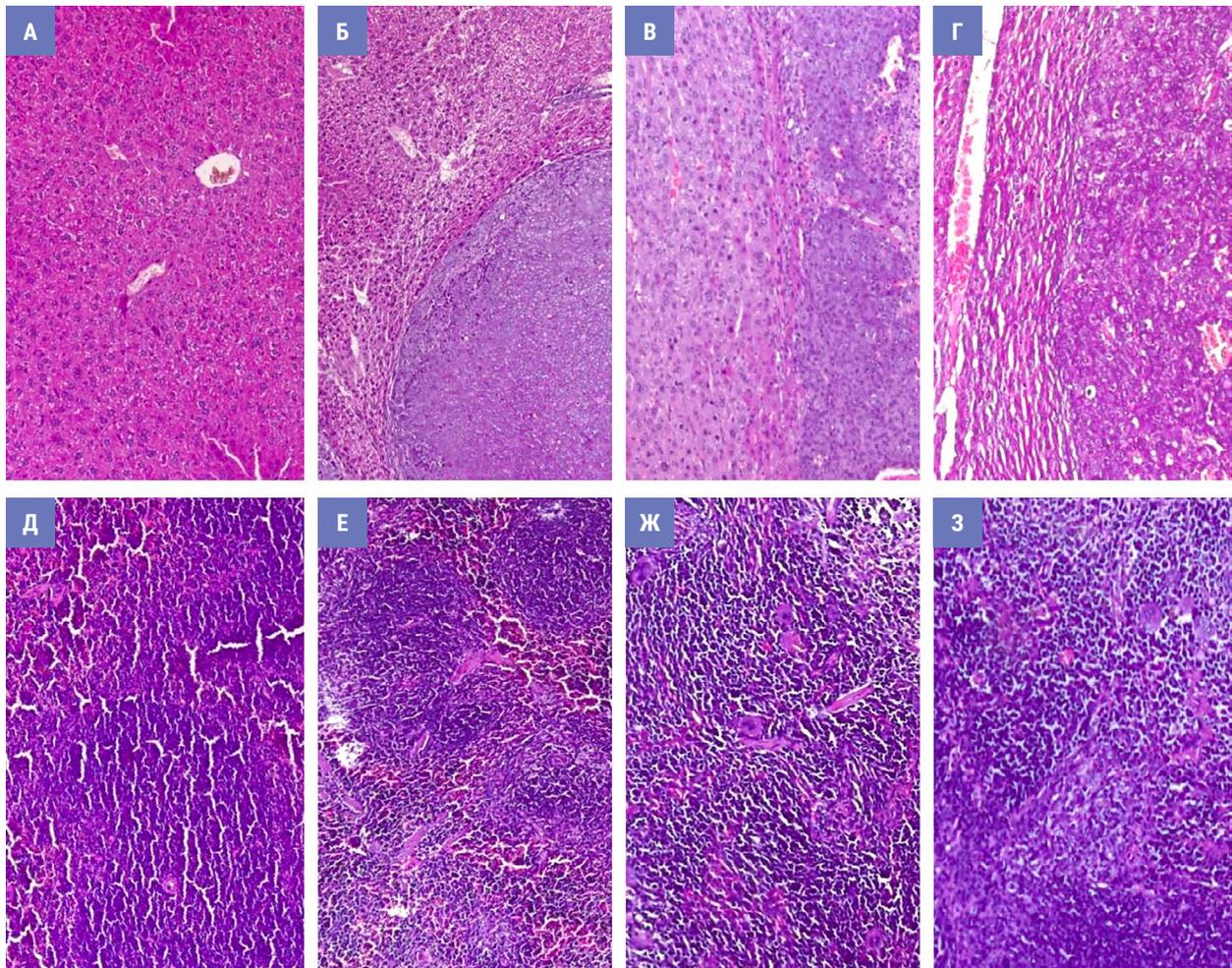


Рис. 3. Гистопатологическое исследование печени и селезенки (100×): а – нормальная печень; б – печень с опухолью без воздействия; в – печень с опухолью через 7 дней после введения наночастиц LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) размером 13 нм; г – печень с опухолью через 7 дней после введения наночастиц LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) размером 60 нм; д – нормальная селезенка; е – селезенка, взятая от мыши с опухолью в печени, без воздействия; ж – селезенка через 7 дней после введения наночастиц LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) размером 13 нм; з – селезенка через 7 дней после введения наночастиц LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) размером 60 нм

гитивные последствия: вытекание из места прокола и попадание в брюшную полость клеточной суспензии и, как следствие, образование опухолевых узлов в других тканях и органах животного [11]. Поэтому в нашей работе сначала был получен подкожный ксенотрансплантат из клеточной линии, а затем он был использован для создания ортотопического модели ГЦК.

На микро-КТ были сделаны базовые изображения (до контрастирования) ксенографтов для дальнейшей визуальной и количественной оценки эффективности тестируемых контрастов. После введения наночастицы LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) показали быстрое распределение в тканях селезенки и нормальной ткани печени, высокое поглощение в рентгеновском диапазоне и обеспечили рентгенконтраст в течение 7 дней эксперимента. Наночастицы размером 13 нм достигли максимального накопления в печени (241,18 ± 6,07 HU) через 4 часа после их введения. Далее происходило медленное ослабление рентгеноконтраста в органе. В селезенке накопление происходило постепенно, максимальное значение единиц HU было получено в последний день эксперимента (272,4 ± 9,9 HU). Для второго образца с размером наночастиц 60 нм прослеживалась схожая динамика. Максимальное накопление в печени (230,19 ± 8,84 HU) было достигнуто через 30 минут после введения контраста, после чего происходило ослабление рентгеноконтраста в органе. Для селезенки максимальное значение единиц HU также было получено в последний день эксперимента, однако оно было выше по сравнению с результатами, полученными по первому образцу (311,95 ± 9,36 HU).

Никаких изменений контрастной способности остальных органов животных за весь период наблюдения отмечено не было. Также не наблюдалось накопление контраста в тканях опухоли, как, например, в работе, где были использованы

наночастицы золота со средним размером 50 нм, которые вводились внутривенно мышинной модели рака молочной железы в концентрации 4,8 мг/кг и мышинной модели фибросаркомы в концентрации 9,6 мг/кг [12]. Исследователи отметили аккумуляцию наночастиц в опухолевой ткани обеих моделей. На биораспределение могло повлиять различие металлов, входящих в состав наночастиц, наличие полиэтиленгликолевого (ПЭГ) покрытия на золотых наночастицах, использование разных опухолевых моделей и др. Мы предполагаем, что не проникновение наночастиц в опухолевые узлы было связано с их низкой васкуляризацией. Поэтому требуются дополнительные исследования с использованием других опухолевых моделей *in vivo*.

При проведении гистологического анализа было выявлено, что оба образца не влияют на клетки опухоли, однако вызывают слабовыраженное воспаление в печени и реактивную гиперплазию в селезенке. Как правило, наночастицы выводятся из кровотока в основном клеткам Купфера печени и макрофагами селезенки [13], что объясняет наличие последних на гистологических препаратах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оба образца наночастиц LaF₃:Ce(5%)Tb(15%) показали себя как эффективные контрастные агенты для микро-КТ-визуализации. В зависимости от размера наночастиц менялось время их максимального накопления в печени и максимальное значение единиц HU в селезенке. Требуется дальнейшая работа для изучения профиля их безопасности и исследования влияния на печень и селезенку при более длительном периоде наблюдения. Также перспективно изучение возможных модификаций некоторых характеристик наночастиц, что позволит увеличить их накопление непосредственно в опухолевой ткани.

Список источников

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Wakil A, Wu YC, Mazzaferro N, Greenberg P, Pyrsopoulos NT. Trends of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Inpatients Mortality and Financial Burden From 2011 to 2017: A Nationwide Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2024 Jan 1;58(1):85–90. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001818>

3. Шапошников А. В., Кит О. И., Непомнящая Е. М., Юрьева Е. А. Гепатоцеллюлярный рак. Современные аспекты канцерогенеза. Современные аспекты канцерогенеза. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(4):5–15. <https://doi.org/10.31088/CEM2022.11.4.5-15>, EDN: WCSWQV
4. Anchan S, Shaikh Z, Kumari A, Thorat R. Animal models in cancer research: revolutionizing the field of oncology. In: Vijayakumar Sreelatha H, Patel S, Nagarajan P (eds) *Animal Models in Research*. Singapore: Springer, 2024, 363-398 p. https://doi.org/10.1007/978-981-97-0048-6_14
5. Clark DP, Badea CT. Advances in micro-CT imaging of small animals. *Phys Med*. 2021 Aug;88:175–192. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.07.005>
6. Keklikoglou K, Arvanitidis C, Chatzigeorgiou G, Chatzinikolaou E, Karagiannidis E, Koletsa T, et al. Micro-CT for Biological and Biomedical Studies: A Comparison of Imaging Techniques. *J Imaging*. 2021 Sep 1;7(9):172. <https://doi.org/10.3390/jimaging7090172>
7. Aslan N, Ceylan B, Koç MM, Findik F. Metallic nanoparticles as X-Ray computed tomography (CT) contrast agents: A review. *Journal of Molecular Structure*. 2020 Nov 5;1219:128599. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128599>
8. Uthappa UT, Suneetha M, Ajeya KV, Ji SM. Hyaluronic Acid Modified Metal Nanoparticles and Their Derived Substituents for Cancer Therapy: A Review. *Pharmaceutics*. 2023 Jun 12;15(6):1713. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061713>
9. Baranwal J, Barse B, Di Petrillo A, Gatto G, Pilia L, Kumar A. Nanoparticles in Cancer Diagnosis and Treatment. *Materials (Basel)*. 2023 Jul 30;16(15):5354. <https://doi.org/10.3390/ma16155354>
10. Колесников Е. Н., Лукбанова Е. А., Ванжа Л. В., Максимов А. Ю., Кит С. О., Гончарова А. С. и др. Способ проведения наркоза у мышей BALB/C Nude при оперативных вмешательствах. Патент Российской Федерации RU 2712916 С1. 2020 Март 02. EDN: BTQFAT
11. Кечерюкова Т. М., Гурова С. В., Гончарова А. С., Максимов А. Ю., Галина А. В., Романова М. В. и др. Сравнительная оценка методов создания ортотопической модели рака печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(2):94. <https://doi.org/10.17513/spno.32565>, EDN: ZFJIHU
12. Dam DHM, Culver KSB, Kandela I, Lee RC, Chandra K, Lee H, et al. Biodistribution and *in vivo* toxicity of aptamer-loaded gold nanostars. *Nanomedicine*. 2015 Apr;11(3):671–679. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.10.005>
13. Lin Z, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2015;7(2):189–217. <https://doi.org/10.1002/wnan.1304>

Информация об авторах:

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, ResearcherID: MCK-3167-2025, Scopus Author ID: 57221463056

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

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

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

Гаджимагомедова Заира Магомедовна – лаборант-исследователь, Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-5383>, SPIN: 7356-5610, AuthorID: 1265860, ResearcherID: LPQ-3317-2024, Scopus Author ID: 57217066842

Положенцев Олег Евгеньевич – к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник, Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2077-9512>, SPIN: 1959-4459, AuthorID: 788015, ResearcherID: N-9555-2015, Scopus Author ID: 35273399000

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

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

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

Кечерюкова Тахмина Мажитовна – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-6457>

Вклад авторов:

Ходакова Д. В. – проведение эксперимента на животных, написание текста статьи;
Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации;
Еремин К. С. – проведение гистологического исследования, анализ и интерпретация данных;
Гурова С. В. – проведение эксперимента на животных;
Гаджимагомедова З. М. – редактирование и перевод текста статьи;
Положенцев О. Е. – концепция и дизайн исследования;
Галина А. В. – анализ и интерпретация данных;
Шульга А. А. – анализ и интерпретация данных;
Головинов И. В. – анализ и интерпретация данных;
Кечерюкова Т. М. – поиск литературных данных.

Анализ дополнительных факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в печень

Д. В. Семенов^{1, 2✉}, Р. В. Орлова^{1, 2}, В. И. Широкопад³, С. В. Кострицкий³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация

✉ sema.69@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить дополнительные прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в печень, влияющие на показатели выживаемости.

Пациенты и методы. У пациентов с метастазами в печень почечноклеточного рака (ПКР) необходим поиск новых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости. Проведен ретроспективный анализ данных 141 пациента с метастазами в печень ПКР, получавших лечение в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москвы и СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург с 2006 по 2022 гг., из которых преобладали мужчины (66,7 %), возраст 60–74 года, у 51,1 %, чаще выявлены низкодифференцированные опухоли (56,0 %) и наличие множественных метастазов (83,7 %). В исследовании изучены клинико-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами в печень ПКР. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана-Мейера и таблиц дожития, построение математической модели дожития.

Результаты. 3- и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных с метастазами в печень ПКР ($n = 141$) составила 42,4 и 23,7 % соответственно, при этом медиана ОВ составила 22 месяца.

В однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в печени выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по ECOG ($p < 0,001$), гистологический подтип ($p = 0,01$), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,001$), тип ($p < 0,001$) и количество метастазов ($p = 0,024$), метастазы в лимфатические узлы ($p = 0,006$), прогноз по IMDC ($p < 0,001$), проведение нефрэктомии ($p < 0,001$) и метастазэктомии ($p = 0,0006$).

При многофакторном анализе ECOG статус [HR = 10,09 (95 % ДИ = 1,31–77)], гистологический подтип [HR = 3,45 (95 % ДИ = 1,77–6,71)], метастазы в лимфатические узлы [HR = 1,93 (95 % ДИ = 1,21–3,07)], уровень гемоглобина [HR = 2,44 (95 % ДИ = 1,39–4,29)], а также проведение нефрэктомии [HR = 2,10 (95 % ДИ = 1,16–3,79)] были дополнительными предикторами влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами в печень ПКР.

Заключение. В нашем исследовании ECOG статус, гистологический подтип, метастазы в лимфатические узлы, уровень гемоглобина и проведение нефрэктомии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами в печень ПКР.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, метастазы в печень, общая выживаемость, прогностические факторы

Для цитирования: Семенов Д. В., Орлова Р. В., Широкопад В. И., Кострицкий С. В. Анализ дополнительных факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в печень. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 41-49. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-5>, <https://elibrary.ru/qxdzfn>

Для корреспонденции: Семенов Дмитрий Владимирович – к.м.н., доцент кафедры онкологии Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; врач отделения онкоурологии, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
Адрес: 198255, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56
E-mail: sema.69@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

SPIN: 2342-6530, AuthorID: 202214

ResearcherID: KQU-5717-2024

Scopus Author ID: 58596081800

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 СПб Онкологического Диспансера (выписка из протокола заседания № 3872 от 22.09.2022 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 09.10.2024; одобрена после рецензирования 02.02.2025; принята к публикации 07.02.2025

© Семенов Д. В., Орлова Р. В., Широкопад В. И., Кострицкий С. В., 2025

Analysis of additional prognostic factors in patients with renal cancer metastases to the liver

D. V. Semenov^{1,2✉}, R. V. Orlova^{1,2}, V. I. Shirokorad³, S. V. Kostritsky³

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

² City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russian Federation

³ Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

✉ sema.69@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to identify additional prognostic factors in patients with renal cell cancer metastases to the liver influencing survival rates.

Patients and methods. In patients with renal cell cancer (RCC) metastases to the liver, a search for new prognostic factors affecting survival rates is needed. The retrospective analysis of data of 141 patients with liver metastases of RCC treated at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 in Moscow and the City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg) from 2006 to 2022 was carried out. Men prevailed (66.7 %), age 60–74 years in 51.1 %, low-differentiated tumors (56,0 %) and multiple metastases (83.7 %) were detected more often. The study investigated clinical and morphological prognostic factors influencing survival rates in patients with liver metastases of RCC. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, USA) by constructing Kaplan-Meier curves and survival tables, building a mathematical model of survival.

Results. The 3- and 5-year OS in patients with liver metastases of RCC ($n = 141$) was 42.4 % and 23.7 %, respectively, with a median OS of 22 months.

In a single-factor analysis in patients with renal cancer metastases to the liver, it was found that ECOG status ($p < 0.001$), histological subtype ($p = 0.01$) had a negative impact on survival rates, Fuhrman tumor differentiation ($p < 0.001$), type ($p < 0.001$) and number of metastases ($p = 0.024$), metastases to lymph nodes ($p = 0.006$), IMDC prognosis ($p < 0.001$), nephrectomy ($p < 0.001$) and metastasectomy ($p = 0.0006$).

In multivariate analysis, ECOG status [HR = 10.09 (95 % CI = 1.31–77)], histological subtype [HR = 3,45 (95 % CI = 1.77–6.71)], lymph node metastasis [HR = 1.93 (95 % CI = 1.21–3.07)], hemoglobin level [HR = 2.44 (95 % CI=1.39–4.29)], and undergoing nephrectomy [HR = 2.10 (95 % CI = 1.16–3.79)] were additional predictors affecting OS rates in patients with liver metastases of RCC.

Conclusion. In our study, ECOG status, histological subtype, lymph node metastasis, hemoglobin level and nephrectomy were additional independent prognostic factors affecting AE rates in patients with RCC liver metastases. Further studies are needed to identify additional prognostic factors in patients with RCC liver metastases to improve the efficacy of personalized treatment.

Keywords: renal cell cancer, liver metastases, overall survival rate, prognostic factors

For citation: Semenov D. V., Orlova R. V., Shirokorad V. I., Kostritsky S. V. Analysis of additional prognostic factors in patients with renal cancer metastases to the liver. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 41-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-5>, <https://elibrary.ru/qxdzfn>

For correspondence: Dmitry V. Semenov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation; Physician in the Oncurology Department, City Clinical Oncologic Dispensary, Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

Address: 7/9 Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russian Federation

Address: 56 Veterans Ave., Saint Petersburg 198255, Russian Federation

E-mail: sema.69@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

SPIN: 2342-6530, AuthorID: 202214

ResearcherID: KQU-5717-2024

Scopus Author ID: 58596081800

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg Oncological Dispensary (extract from the protocol of the meeting No. 3872 dated 09/22/2022). 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 09.10.2024; approved after reviewing 02.02.2025; accepted for publication 07.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточная карцинома почки (ПКР) составляет около 2 % от общего числа диагностированных и умерших от рака в мире [1]. При этом 5-летняя выживаемость у больных метастатическим ПКР (мПКР) составляет 12 % [2, 3], а у 25–30 % пациентов с ПКР имеют отдаленные метастазы при первоначальной диагностике [4, 5]. Печень является одним из распространенных мест метастазирования и поражается у 20 % пациентов с мПКР [6]. К сожалению, развитие метастазов в печени считается плохим прогностическим фактором и часто ассоциируется с низкими показателями выживаемости [7, 8]. Медиана выживаемости

без прогрессирования у пациентов с мПКР была значительно короче при наличии метастазов в печень, а медиана общей выживаемости больных составляет менее 12 месяцев [9, 10]. Длительное время отбор больных мПКР для проведения системной терапии проводится на основании модели прогноза по IMDC, что в эру иммуноонкологических препаратов недостаточно. В нашем исследовании проанализированы дополнительные прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в печень.

Цель исследования: выявить дополнительные прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в печень, влияющие на показатели выживаемости.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 141)

Характеристика	Количество больных (n (%))
Пол:	
мужской	94 (66,7)
женский	47 (33,3)
Возраст, лет:	
18–44	9 (6,4)
45–59	54 (38,3)
60–74	72 (51,1)
≥ 75	6 (4,3)
Гистологический вариант:	
светлоклеточный рак	118 (83,7)
несветлоклеточный рак	23 (16,3)
Степень дифференцировки:	
G1	19 (13,5)
G2	43 (30,5)
G3	79 (56,0)
Статус по шкале ECOG:	
0	5 (3,5)
1	43 (30,5)
2	46 (32,6)
3	47 (33,3)
Количество метастазов:	
солитарные	5 (3,5)
единичные	18 (12,8)
множественные	118 (83,7)
Прогноз по IMDC:	
благоприятный	26 (18,4)
промежуточный	40 (28,4)
неблагоприятный	75 (53,2)
Тип метастазов:	
метахронные	66 (46,8)
синхронные	75 (53,2)
Предыдущая нефрэктомия:	
да	117 (83,0)
нет	24 (17,0)
Гемоглобин в норме	70 (49,6)
Анемия	71 (50,4)

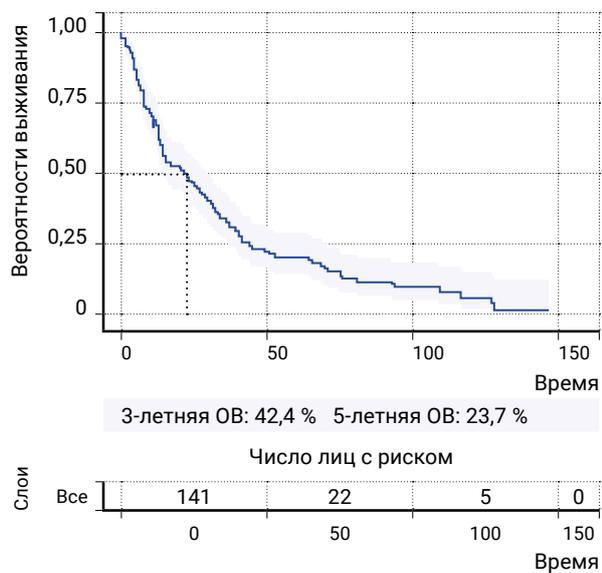


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастазами в печень ПКР (n = 141)

Примечание: медиана ОВ составила 22 месяцев

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных 141 пациентов с метастазами в печень ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 г. Москвы и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 гг., из которых преобладали мужчины (66,7%), возраст 60–74 года, у 51,1%, чаще выявлены низкодифференцированные опухоли (56,0%) и наличие множественных метастазов (83,7%). В исследовании изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами в печень ПКР.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана – Мейера и таблиц дожития, построение математической модели дожития.

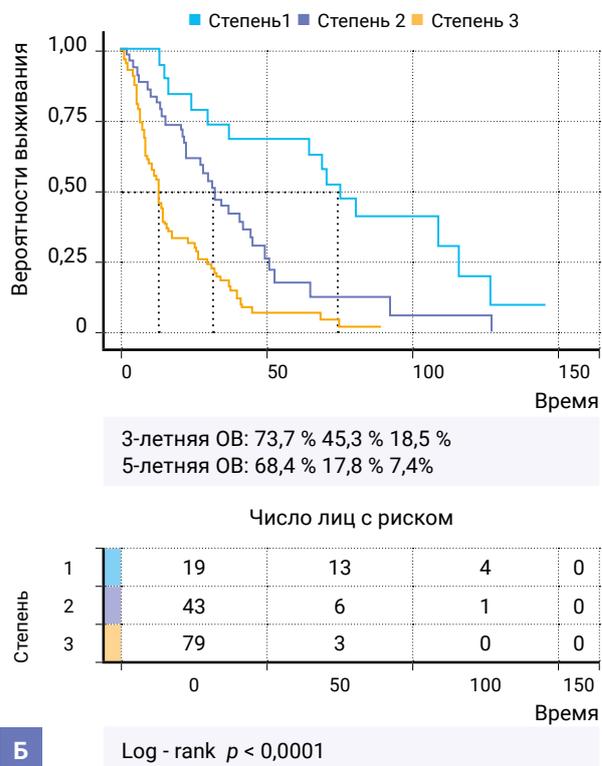
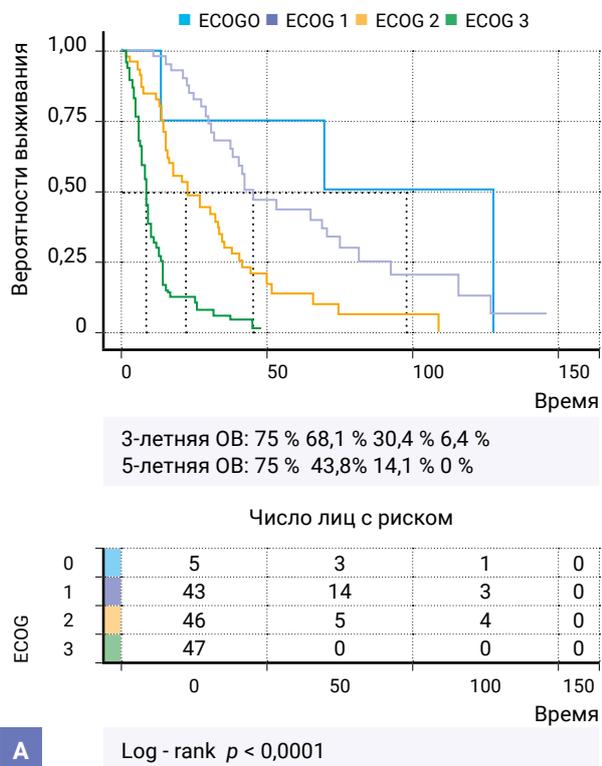


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов с метастазами в печени ПКР в зависимости от ECOG статуса (а) и дифференцировки опухоли по Fuhrman (б) (n = 141)

Примечание: медиана ОВ при ECOG 0, 1, 2 и 3 составила 98,6, 45, 22 и 7,9 месяцев, а при G1, G2 и G3 составила 74,8, 31,9 и 13 месяцев соответственно

Все пациенты получали системную противоопухолевую терапию. Подробная характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что наиболее часто встречались низкодифференцированные опухоли (56 %), множественные метастазы (83,7 %) и неблагоприятный прогноз по IMDC (53,2 %).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Cox. Для определения наличия статистически значимых различий между двумя или более группами по одной независимой переменной использовался однофакторный анализ. Для определения влияния на зависимую переменную нескольких факторов использовался многофак-

торный анализ. Проведен анализ показателей ОВ у больных с нмПКР в зависимости от клинко-морфологических показателей. Выполнен анализ отношений риска события в определённый момент времени t в одной группе по сравнению с другой группой (Hazar Ratio (HR)).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинко-морфологические характеристики больных представлены в таблице 1. В исследовании преобладали мужчины 90 (66,7 %). Неблагоприятный прогноз по IMDC у 75 (53,2 %) пациентов, при этом низкодифференцированные опухоли диагностированы у 79 (56 %). Множественные метастазы выявлены у 118 (83,7 %) больных. Эти данные говорят о том, что группа больных с нмПКР обладает выраженной метастатической нагрузкой.

В однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в печени выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по ECOG ($p < 0,001$), гистологический

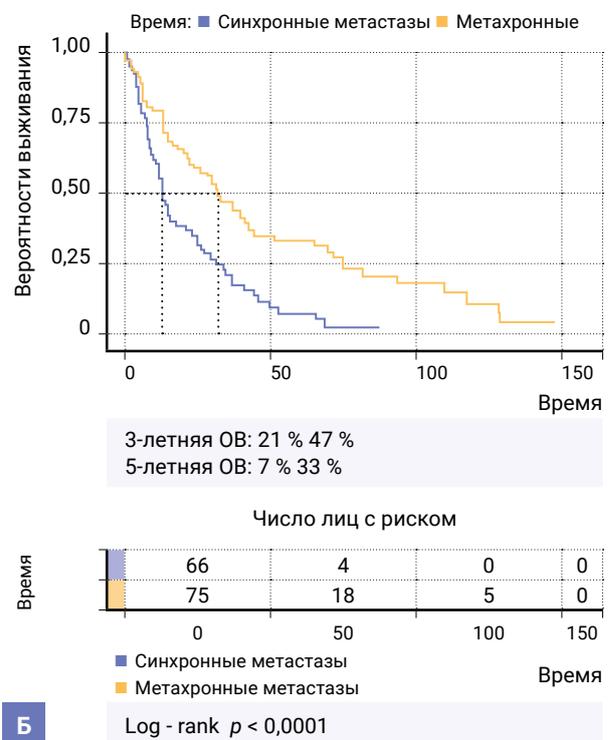
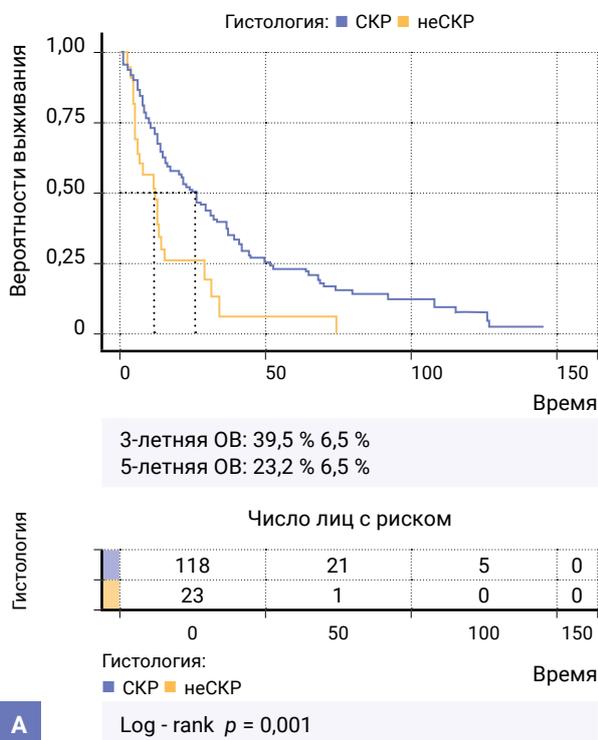
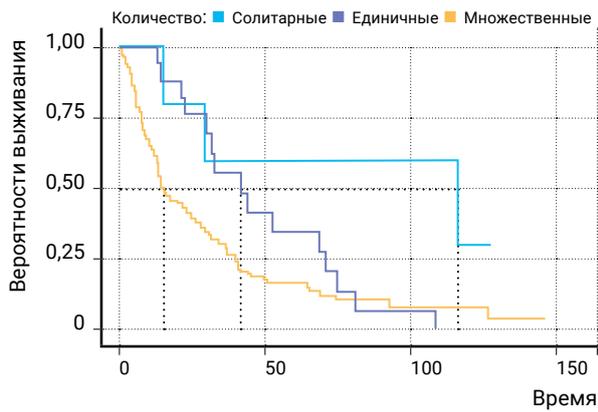


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов с метастазами в печени ПКР в зависимости от гистологического подтипа (а) и времени возникновения метастазов (б) ($n = 141$)

Примечание: медиана ОВ при светлоклеточном и несветлоклеточном мПКР составила 26,3 и 12 месяцев соответственно, а при синхронных и метахронных метастазах 13,2 и 31,4 месяцев соответственно



3-летняя ОВ: 60 % 55,6 % 30,2 %
5-летняя ОВ: 60 % 34,8 % 16,6 %



3-летняя ОВ: 42,1 % 22,8 %
5-летняя ОВ: 27,7 % 9,9 %

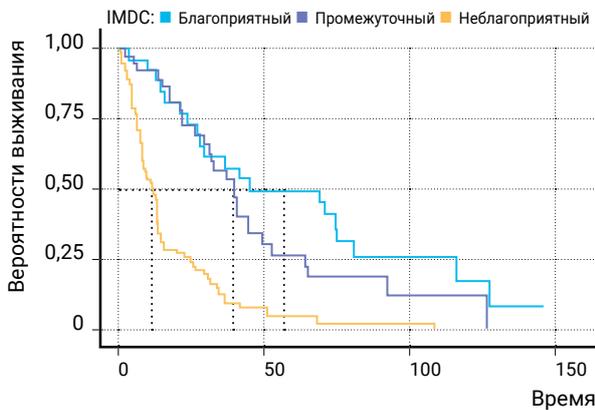


Log - rank $p = 0,024$

Log - rank $p = 0,00066$

Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов с метастазами в печени ПКР в зависимости от количества метастазов (а) и с метастазами в лимфатических узлах и без них (б) ($n = 141$)

Примечание: медиана ОВ при солитарных, единичных и множественных метастазах составила 116,6, 41,8 и 15,5 месяцев соответственно, а при отсутствии и наличии метастазов в лимфатических узлах 30,9 и 13,4 месяцев соответственно



3-летняя ОВ: 61,5 % 56,8 % 13,3 %
5-летняя ОВ: 50 % 27 % 5,6 %



Log - rank $p < 0,0001$

подтип ($p = 0,01$), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,001$), тип ($p < 0,001$) и количество метастазов ($p = 0,024$), метастазы в лимфатические узлы ($p = 0,006$), прогноз по IMDC ($p < 0,001$), проведение нефрэктомии ($p < 0,001$) и метастазэктомии ($p = 0,0006$) (табл. 1, рис. 2–6).

При многофакторном анализе ECOG статус [HR = 10,09 (95 % ДИ = 1,31–77), гистологический подтип [HR = 3,45 (95 % ДИ = 1,77–6,71), метастазы в лимфатические узлы [HR = 1,93 (95 % ДИ = 1,21–3,07), уровень гемоглобина [HR = 2,44 (95 % ДИ = 1,39–4,29)], а также проведение нефрэктомии [HR = 2,10 (95 % ДИ = 1,16–3,79)] были дополнительными факторами оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов с метастазами в печень ПКР (табл. 2).

Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов с метастазами в печени ПКР в зависимости от прогноза по IMDC ($n = 141$)

Примечание: медиана ОВ при благоприятном, промежуточном и неблагоприятном прогнозе по IMDC составила 57,1, 39,8 и 12 месяцев соответственно

ОБСУЖДЕНИЕ

ПКР является высоковаккуляризированной опухолью и склонна к появлению отдаленных метастазов [11]. Около 30 % новых случаев заболевания на момент диагностики заболевания являются метастатическими [12]. Печень является одной из наиболее распространенных локализаций метастазов ПКР, включая 23,6 % вновь диагностированных случаев метастатического ПКР и ассоциируется с плохими показателями общей выживаемости [13]. Несмотря на то, что за последнее десятилетие стратегии лечения мПКР значительно улучшились, до сих пор нет единого мнения об оптимальной клинической стратегии лечения метастазов в печень ПКР [14–16]. Прогностическая модель для метастазов в печень ПКР была бы очень полезна для персонализированного лечения [17].

В нашей работе мы показали, что модели IMDC, которая была разработана для анализа прогноза мПКР [18, 19], недостаточно. В нашем исследовании при метастазах в печень ПКР важными факторами прогноза являлись ECOG статус, гистологический подтип, метастазы в лимфатические узлы, уровень гемоглобина и проведение нефрэктомии. Большин-

ство этих предикторов не учитывается в современных моделях прогноза. Интересно отметить, что прогноз по IMDC, тип и количество метастазов не являлись прогностическими предикторами у больных ПКР с метастазами в печень.

Данное исследование также имеет некоторые ограничения. Прежде всего, из-за ретроспективного характера. Дальнейшие многоцентровые исследования необходимы для определения клинико-патоморфологических и молекулярных факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в печень.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели выживаемости у пациентов с метастазами в печень ПКР являются ECOG статус, гистологический подтип, метастазы в лимфатические узлы, уровень гемоглобина и проведение нефрэктомии. Необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных прогностических факторов у данной категории пациентов с целью повышения эффективности персонализированного лечения.

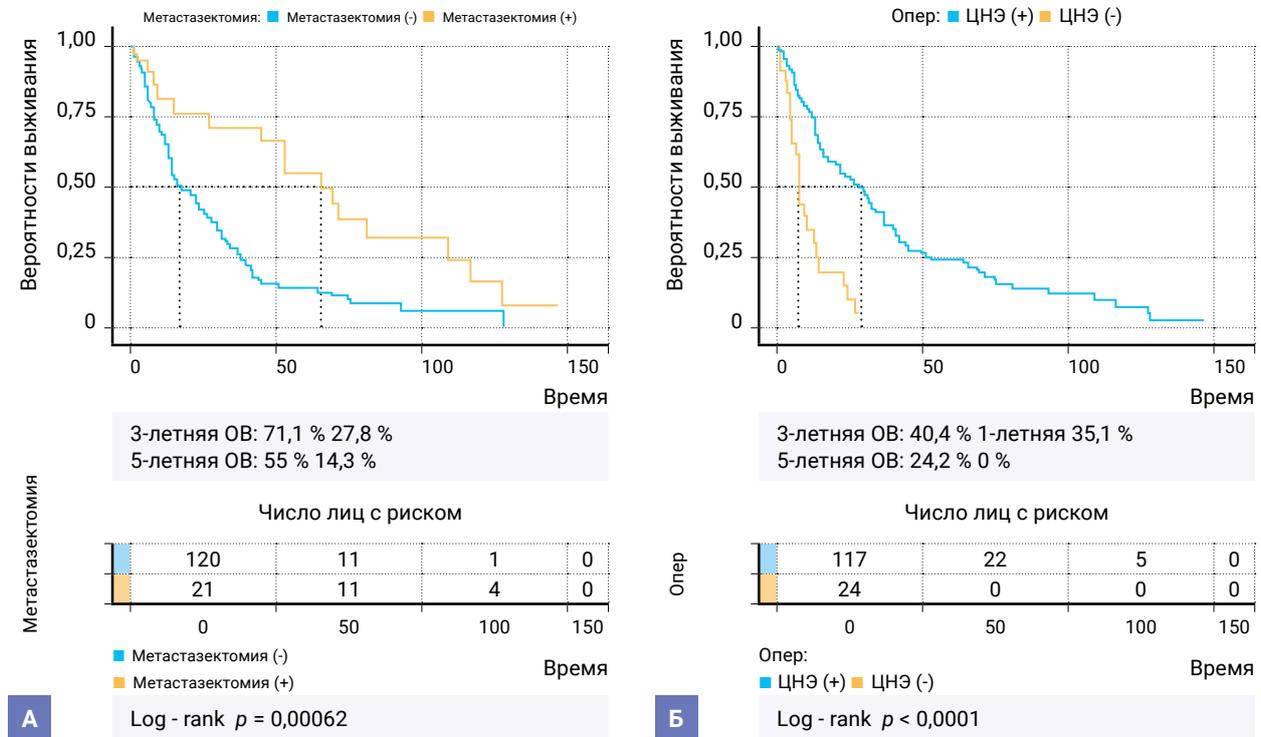


Рис. 6. Общая выживаемость (ОВ) у пациентов с метастазами в печени ПКР при выполнении метастазэктомии (а) и при проведении циторедуктивной нефрэктомии и без нее (б) ($n = 141$)

Примечание: медиана ОВ при отсутствии и выполнении метастазэктомии составила 17,5 и 65,2 месяцев соответственно, а при отсутствии и выполнении ЦНЭ составила 29,3 и 8,1 месяцев соответственно

Таблица 2. Факторы прогноза общей выживаемости пациентов с метастазами в печени ПКР (n = 141) (однофакторный и многофакторный анализ)

Фактор	Количество больных (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	
		Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
ECOG статус	Статус по шкале ECOG		
0	5 (3,5)	–	–
1	43 (30,5)	1,66 (0,49–5,61, p = 0,417)	1,16 (0,18–7,51, p = 0,880)
2	46 (32,6)	4,07 (1,1913,98, p = 0,026)	2,37 (0,34–16,68, p = 0,388)
3	47 (33,3)	13,99 (4,0048,89, p < 0,001)	10,09 (1,31–77,63, p = 0,026)
Гистологический вариант:			
светлоклеточный рак	118 (83,7)	–	–
несветлоклеточный рак	23 (16,3)	2,20 (1,36–3,58, p = 0,001)	3,45 (1,77–6,71, p < 0,001)
Степень Дифференцировки			
G1	19 (13,5)	–	–
G2	43 (30,5)	2,33 (1,21–4,46, p = 0,011)	1,70 (0,69–4,22, p = 0,251)
G3	79 (56,0)	5,24 (2,79–9,83, p < 0,001)	1,59 (0,61–4,11, p = 0,342)
Тип метастазирования:			
метахронные	66 (46,8)	–	–
синхронные	75 (53,2)	0,45 (0,31–0,67, p < 0,001)	1,13 (0,66–1,96, p = 0,649)
Метастазы в лимфатические узлы:			
нет	85 (60,3)	–	–
есть	56 (39,7)	1,90 (1,31–2,77, p = 0,001)	1,93 (1,21–3,07, p = 0,006)
Гемоглобин:			
да – норма	70 (49,6)	–	–
нет – анемия	71 (50,4)	3,04 (2,05–4,50, p < 0,001)	2,44 (1,39–4,29, p = 0,002)
Нефрэктомия:			
да	117 (83,0)	–	–
нет	24 (17,0)	3,57 (2,14–5,97, p < 0,001)	2,10 (1,16–3,79, p = 0,014)
Метастазэктомия:			
да	120 (85,1)	–	–
нет	21 (14,9)	0,39 (0,23–0,68, p = 0,001)	0,58 (0,26–1,30, p = 0,186)

Примечание: в таблице приведены только факторы, демонстрирующие прогностическую значимость

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019 Jan;75(1):74–84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>
3. Pikoulis E, Margonis GA, Antoniou E. Surgical Management of Renal Cell Cancer Liver Metastases. *Scand J Surg.* 2016 Dec;105(4):263–268. <https://doi.org/10.1177/1457496916630644>
4. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):894–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
5. Pecoraro A, Palumbo C, Knipper S, Mistretta FA, Rosiello G, Tian Z, et al. Synchronous Metastasis Rates in T1 Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database-based Study. *Eur Urol Focus.* 2021 Jul;7(4):818–826. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.02.011>
6. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012 Apr;23(4):973–980. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr362>
7. Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D, et al. Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol.* 2003 Jul;10(6):705–710. <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.07.024>
8. Hatzaras I, Gleisner AL, Pulitano C, Sandroussi C, Hirose K, Hyder O, et al. A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer. *HPB (Oxford).* 2012 Aug;14(8):532–538. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00495.x>

9. Kim SH, Kim JK, Park EY, Joo J, Lee KH, Seo HK, et al. Liver metastasis and Heng risk are prognostic factors in patients with non-nephrectomized synchronous metastatic renal cell carcinoma treated with systemic therapy. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211105>
10. Bowman IA, Pedrosa I, Kapur P, Brugarolas J. Renal Cell Carcinoma With Pulmonary Metastasis and Metachronous Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Aug;15(4):e675–680. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.01.026>
11. He Y, Luo Y, Huang L, Zhang D, Wang X, Ji J, et al. New frontiers against sorafenib resistance in renal cell carcinoma: From molecular mechanisms to predictive biomarkers. *Pharmacol Res*. 2021 Aug;170:105732. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105732>
12. Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, Boissier E, Chaubet-Houdou M, Joly C, et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Nov;107:44–53. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.08.012>
13. Kim SH, Park WS, Park B, Pak S, Chung J. A Retrospective Analysis of the Impact of Metastasectomy on Prognostic Survival According to Metastatic Organs in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2019;9:413. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00413>
14. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):354–366. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1601333>
15. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
16. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):708–715. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.09.002>
17. Bruns F, Christiansen H. Is there always a need for invasive treatment of limited liver metastases in renal cell cancer or other solid tumors? *World J Urol*. 2015 Mar;33(3):443–444. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1331-4>
18. Verbiest A, Renders I, Caruso S, Couchy G, Job S, Laenen A, et al. Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Molecular Characterization of IMDC Risk Groups and Sarcomatoid Tumors. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17(5):e981–94. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.05.009>
19. Albiges L, Powles T, Staehler M, Bensalah K, Giles RH, Hora M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Aug;76(2):151–156. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.022>

Информация об авторах:

Семенов Дмитрий Владимирович ✉ – д.м.н., доцент кафедры онкологии Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; врач отделения онкоурологии, СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>, SPIN: 2342-6530, AuthorID: 202214, ResearcherID: KQU-5717-2024, Scopus Author ID: 5859608180

Орлова Рашида Вахидовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; главный специалист по клинической онкологии СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>, SPIN: 9932-6170, AuthorID: 401170

Широкоград Валерий Иванович – д.м.н., заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>, AuthorID: 481900

Кострицкий Станислав Викторович – врач-онкоуролог, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>, SPIN: 1421-2469, AuthorID: 980451, ResearcherID: Y-6978-2018

Вклад авторов:

Семенов Д. В. – сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Орлова Р. В. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;

Широкоград В. И. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;

Кострицкий С. В. – сбор материала, анализ полученных данных.

Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриоидной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки

Е. И. Сурикова[✉], Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, В. А. Бандовкина,
Л. А. Немашкалова, И. В. Нескубина, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина,
М. А. Rogozin, Е. В. Вереникина, М. Л. Адамян

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

✉ sunsur2000@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить особенности свободнорадикального окисления (СРО) и основных ферментативных и неферментативных звеньев антиоксидантной защиты в пролиферирующих тканях доброкачественной миомы и злокачественной эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) с различной степенью ее дифференцировки.

Пациенты и методы. Обследованы больные, получившие хирургическое лечение по поводу ЭА ($n = 42$) и миомы матки ($n = 14$). Больные с ЭА Ia ($n = 26$) и Ib ($n = 16$) стадией. У 16 больных была высокодифференцированная (G1) ЭА, у 12 умереннодифференцированная (G2) ЭА, у 14 низкодифференцированная (G3) ЭА. В тканях ЭА, миомы, интактной матки колориметрически определяли активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (GSH), витаминов А/Е, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА).

Результаты. По сравнению с уровнем в интактной ткани в миоме снижалась СОД в 3,2 раза и увеличивалась ГТ в 2,7 раза ($p < 0,01$). Аналогичные изменения отмечены для ЭА G1 – в среднем в 5,3 раза ($p < 0,01$) и увеличение ДК в 2,2 раза ($p < 0,05$). В ткани ЭА G2 активность СОД и ГПО была ниже, чем в интактной ткани, соответственно в 5,7 и 4,5 раза ($p < 0,05$) и более низкие ГТ, ГПО и GSH, чем при ЭА G1, соответственно в 4,9, 8,9 и 1,6 раз ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). В ткани ЭА G3 отмечен рост GSH, ГПО и ГТ от 1,5 до 7,1 раза ($p < 0,05$ – $p < 0,01$) и продуктов ПОЛ в среднем в 2,5 раза ($p < 0,05$), а также снижение витаминов А и Е в 2,9 и 4,6 раза соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с интактной тканью. Ткань ЭА G2 отличалась минимальным уровнем активности GSH-зависимой системы.

Заключение. Результаты отражают различия механизмов регуляции пролиферации посредством СРО в миомах и в ткани ЭА при изменении ее дифференцировки. Знание особенностей отдельных звеньев регуляции СРО может играть определенную роль в назначении антиоксидантной терапии доброкачественных или злокачественных опухолей матки.

Ключевые слова: рак эндометрия, миома матки, эндометриоидная аденокарцинома, степень дифференцировки, свободнорадикальное окисление, антиоксидантные ферменты, глутатионзависимая система, витамины А и Е

Для цитирования: Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Rogozin М. А., Вереникина Е. В., Адамян М. Л. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриоидной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(1): 50-59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>, <https://elibrary.ru/sbnfvk>

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

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

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 Советом по этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 22 от 05.09.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

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

Статья поступила в редакцию 25.09.2024; одобрена после рецензирования 14.02.2025; принята к публикации 26.02.2025

© Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Rogozin М. А., Вереникина Е. В., Адамян М. Л., 2025

Free radical oxidation and antioxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation

E. I. Surikova[✉], E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, V. A. Bandovkina, L. A. Nemashkalova, I. V. Neskubina, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, M. A. Rogozin, E. V. Verenikina, M. L. Adamyan

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

✉ sunsur2000@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To evaluate the features of free radical oxidation (FRO) and the principal enzymatic and non-enzymatic links of antioxidant defense in proliferating tissues of benign myoma and malignant endometrioid adenocarcinoma (EA) with varying degrees of differentiation.

Patients and methods. Patients who received surgical treatment for EA ($n = 42$) and uterine myoma ($n = 14$) were examined. Patients with stage Ia ($n = 26$) and stage Ib ($n = 16$) of disease were selected. 16 patients had highly differentiated (G1) EA, 12 had moderately differentiated (G2) EA, and 14 had low-differentiated (G3) EA. The activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), glutathione transferase (GST), reduced glutathione (GSH), vitamins A and E, lipid peroxidation products diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA) were determined colorimetrically in the tissues of EA, myoma and intact uterus.

Results. Compared with the level in intact tissue, SOD decreased by 3.2 times and GST increased by 2.7 times in myoma ($p < 0.01$). Similar changes were noted for EA G1 – on average by 5.3 times ($p < 0.01$) and also DC increased by 2.2 times ($p < 0.05$). In EA G2 tissue, SOD and GPx activities were lower than in the intact tissue, by 5.7 and 4.5 times, respectively ($p < 0.05$), and lower GST, GPx and GSH than in the EA G1, by 4.9, 8.9 and 1.6 times, respectively ($p < 0.05 - p < 0.01$). In EA G3 tissue, there was an increase in GSH, GPx and GST from 1.5 to 7.1 times ($p < 0.05 - p < 0.01$) and lipid peroxidation products by an average of 2.5 times ($p < 0.05$), as well as a decrease in vitamins A and E by 2.9 and 4.6 times, respectively ($p < 0.05$) compared with the intact tissue. The tissue of the EA G2 had a minimal level of activity of the GSH-dependent system.

Conclusion. The results reflect the differences in the mechanisms of proliferation regulation by FRO in myomas and in the EA tissue with changes in its differentiation. Knowledge of the characteristics of individual links in the regulation of FRO can play a certain role in the use of antioxidant therapy for benign or malignant tumors of the uterus.

Keywords: endometrial cancer, uterine myoma, endometrioid adenocarcinoma, degree of differentiation, free radical oxidation, antioxidant enzymes, glutathione-dependent system, vitamins A and E

For citation: Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bandovkina V. A., Nemashkalova L. A., Neskubina I. V., Moiseenko T. I., Menshenina A. P., Rogozin M. A., Verenikina E. V., Adamyan M. L. Free radical oxidation and antioxidant defense in uterine myoma and endometrioid adenocarcinoma depending on its degree of differentiation. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(1): 50-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-1-6>, <https://elibrary.ru/sbnfvk>

For correspondence: Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, were observed in the work. The study was approved by the Ethics Council of the National Medical Research Center for Oncology (Protocol No. 22 dated 09/05/2023). 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 25.09.2024; approved after reviewing 14.02.2025; accepted for publication 26.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия (РЭ) является одним из самых частых злокачественных новообразований органов женской половой системы, занимая второе место по частоте после рака шейки матки в мире. РЭ формируется из слизистой оболочки тела матки, а наиболее частым гистологическим типом является эндометриоидная аденокарцинома (ЭА), частота выявления которой может достигать до 80–90 % от всех случаев РЭ [1]. Не наблюдается тенденции к снижению заболеваемости РЭ, что объясняется, наоборот, увеличением распространенности факторов риска, которые создают условия для возникновения в организме нарушений, способствующих малигнизации эндометрия (старение женщин, уменьшение количества родов, увеличение количества аборт, воспалительные заболевания матки), и непосредственно влияют на малигнизацию эндометрия (гиперэстрогения, метаболические нарушения, связанные с ожирением, сахарным диабетом).

Результаты многолетних исследований помогли понять важную роль процессов свободно-радикального окисления (СРО) и активных форм кислорода (АФК) как в нормальной физиологии женской репродуктивной системы, так и в развитии ее патологии – участие АФК в регуляции овариального цикла, запуске отторжения эндометрия, развитии бесплодия, эндометриоза. Баланс про- и антиоксидантов в ткани матки регулируется взаимосвязанными сигнальными каскадами воспаления, гипоксии, ангиогенеза [2, 3]. Матка особенно чувствительна к воздействию гормональных факторов, а также различных внешних факторов, связанных с образом жизни, в ответ на которые происходит активация свободно-радикальных процессов, сдерживаемых антиоксидантной системой органа. В частности, было установлено, что ожирение, индуцируя провоспалительную среду и окислительный стресс, способствует трансформации стволовых клеток миометрия в лейомиому, эндометрия – в аденокарциному, активируя пролиферацию и ангиогенез [4, 5]. Было обнаружено, что изменяется транскрипционная активность генов, ответственных за рецепцию и метаболизм эстрогенов, в зависимости от степени дифференцировки опухоли и от возраста больных женщин [6]. Возникновение дисбаланса в процессах СРО, переходящего в окислительный стресс, посредством сложных механизмов способствует

формированию миомы или приводит к неопластической трансформации эндометрия, развитию гиперплазии и активному росту злокачественных опухолей [3, 7, 8]. Все эти патологии матки имеют общую основу – усиление активности пролиферативных процессов. Однако в результате такой активации формируются принципиально различающиеся по своей природе опухоли – доброкачественно протекающие миомы или злокачественная карцинома. Т.к. СРО и антиоксидантная система являются важными звеньями патогенеза процессов, связанных с пролиферацией, то было бы интересно оценить особенности СРО и основных ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты в пролиферирующих тканях доброкачественной миомы и злокачественной эндометриоидной аденокарциномы с различной степенью ее дифференцировки, что и явилось целью данного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование было включено 42 больные эндометриоидной аденокарциномой (средний возраст $60,8 \pm 2,9$ лет) и 14 больных с миомой матки (средний возраст $49,4 \pm 2,5$ лет), проходивших специальное лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростова-на-Дону. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и использование биологического материала в научных целях. Проведение исследования одобрено советом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростова-на-Дону (протокол № 22 от 05.09.2023 г.).

Средний индекс массы тела женщин с РЭ составил 39,8 (от 24,3 до 49,7), для его расчета использовалась формула индекса Кетле, у 12 женщин отмечен сахарный диабет 2 типа, у 10 – нарушение толерантности к глюкозе. Средний индекс массы тела у больных с миомой матки составил 31,4 (от 21,9 до 38,4). Сахарный диабет 2 типа встречался у 2 больных с миомой матки, у 2 – нарушение толерантности к глюкозе. У 9 больных миома матки сочеталась с генитальным эндометриозом.

У больных РЭ распространенность опухолевого процесса была в пределах Ia и Ib стадии. В группе

с G1 ЭА ($n = 16$) было 14 больных с Ia стадией и 2 с Ib. С G2 ЭА ($n = 12$) – 7 больных с Ia и 5 с Ib стадией. В группе с G3 ЭА ($n = 14$) – 5 с Ia и 9 с Ib.

Биоматериал (миома и интактная матка, опухоль ЭА) получены во время хирургического лечения этих женщин. Неоадьювантного лечения им не проводили. Биоматериал всех больных РЭ разделили на 3 группы по степени дифференцировки опухоли – G1, G2, G3. Из тканей опухолей (миома, ЭА) и интактной ткани матки, полученной при удалении миом (ткань тела матки, непораженной опухолевым процессом, содержащей эндометрий и миометрий), полученных во время хирургического этапа, были приготовлены 10 % гомогенаты, в которых исследовали ряд показателей, характеризующих интенсивность СРО и функционирование антиоксидантной системы колориметрическими методами: активность супероксиддисмутазы (СОД) (КФ 1.15.1.1) [9], за единицу активности принимали количество фермента, вызывавшее 50 % торможение реакции, и выражали в усл. ед./мл гомогената; активность каталазы (КФ 1.11.1.6.) [10] выражали в мкМоль H_2O_2 /мин × мг белка; активность глутатионпероксидазы (ГПО) (КФ 1.11.1.9.) [11] и активность глутатионтрансферазы (ГТ) (КФ 2.1.5.18) [12], активность этих ферментов выражали в МЕ/мг белка. Состояние неферментативного звена антиоксидантной системы оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) [12], выражая его мкМоль/мг белка, и витаминов А и Е [13], выражая в у.е./мл гомогената. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в тканях опухолей первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) [14] и наиболее стабильного вторичного продукта – малонового диальдегида (МДА) [12]. Концентрацию белка определяли биуретовым методом, выражая его в мг/мл гомогената. Результаты колориметрических исследований оценивали на двулучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония) и на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с использованием Statistica 6.0. С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали соответствие распределения данных в выборках нормальному закону, с помощью критерия Левена проверяли равен-

ство дисперсий. Данные в таблицах представлены в виде медианы и квартилей (Me; Q1; Q3). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, при множественных сравнениях использовали коррекцию достигнутого уровня значимости p методом Холма-Бонферрони. Критический уровень значимости различий $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования особенностей СРО и активности отдельных звеньев антиоксидантной системы при доброкачественном и злокачественном пролиферативном процессе было обнаружено, что в ткани миомы статистически значимо изменялись только активность СОД – снижение в 3,2 раза, и активность ГТ – увеличение в 2,7 раза по сравнению с уровнем в интактной ткани (табл. 1). Значимых изменений других звеньев антиоксидантной системы и содержания продуктов ПОЛ не было (табл. 1, 2). В ткани высокодифференцированной ЭА G1 наблюдалась аналогичная картина: более низкая активность СОД и более высокая активность ГТ, в среднем в 5,2 раза, чем в интактной ткани (табл. 1), однако в отличие от миомы отмечено увеличение уровня ДК в 2,2 раза по сравнению с уровнем в интактной ткани (табл. 2), что может свидетельствовать о появлении дисбаланса и усилении процессов СРО.

В ткани умереннодифференцированной ЭА G2 помимо также более низкой активности СОД – в 5,7 раза, чем уровень в интактной ткани, отмечена и более низкая активность ГПО – в 4,5 раза по сравнению с показателем в интактной ткани, одновременно с этим активности ГТ, ГПО и содержание GSH были значительно ниже показателей в ткани ЭА G1 – в 4,9, 8,9 и 1,6 раза, соответственно (табл. 1). Статистически значимых изменений в содержании витаминов и продуктов ПОЛ в ткани ЭА G2 не выявлено (табл. 2).

В ткани низкодифференцированной ЭА G3 наблюдалась в целом иная картина состояния антиоксидантной системы, чем при миоме и при ЭА более высокой степени дифференцировки: активность СОД и каталазы значимо не отличалась от уровня в интактной ткани, но при этом отмечалась активация всех компонентов глутатионзависимой системы – увеличение содержания GSH и активности ГПО и ГТ, соответственно в 2,1, 1,5 и 7,1 раза

(табл. 1). Содержание витаминов А и Е было ниже в 2,9 и 4,6 раза соответственно, а уровень продуктов ПОЛ был выше в среднем в 2,5 раза, чем в интактной ткани (табл. 2), что может отражать нарастание дисбаланса между СРО и антиоксидантной защитой несмотря на увеличение активности глутатионзависимой системы.

При анализе результатов можно отметить сходство состояния антиоксидантной системы в ткани миомы и ЭА G1. При снижении степени дифференцировки опухоли и интенсификации пролиферации изменяется баланс в системе ферментативных и неферментативных антиоксидантов и в процессах СРО, что проявляется увеличением уровня продуктов ПОЛ. Обращает на себя внимание, что в ткани ЭА G2 определяется существенно более низкая активность глутатионовой системы, чем в ткани ЭА G1 – содержание GSH ниже в 1,6 раза, активность ГПО и ГТ ниже в 8,9 и в 4,9 раза соответственно (табл. 1). В то же время в ткани ЭА G3 по сравнению с уровнем в ткани ЭА G2 активность СОД и каталазы была более высокой, соответственно, в 6,2 и 2,5 раза ($p = 0,0516$), как и активность глутатионзависимой системы – активность ГПО и ГТ в среднем в 6,8 раза выше, а уровень GSH в 2,7 раза выше (табл. 1), при

этом содержание витаминов А и Е, наоборот, было более низким – в 3,6 и 2,5 раза ($p = 0,0501$), соответственно (табл. 2), а уровень продуктов ПОЛ выше в 6,3 (ДК) и в 2,1 (МДА) раза (табл. 2).

В результате длительных исследований было установлено большое значение процессов свободнорадикального окисления и редокс-состояния тканей в физиологической регуляции женской репродуктивной системы и нарушения их баланса в процессе возникновения патологических изменений, в частности при развитии гиперпластических процессов и онкогинекологической патологии [2, 3, 15]. Было установлено, что для миом, гиперплазии и для аденокарциномы эндометрия характерно снижение уровней мРНК, экспрессии и/или активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы, что способствует созданию прооксидантных условий в ткани, стимулирующих пролиферацию и опухолеобразование [16, 17]. Наши результаты были отчасти схожи – мы наблюдали снижение активности СОД как в ткани доброкачественной миомы, так и в ткани злокачественной высоко- и умереннодифференцированной ЭА, но не в низкодифференцированной ЭА, однако значимого снижения активности каталазы нами не обнару-

Таблица 1. Показатели антиоксидантной системы и содержание продуктов перекисного окисления липидов в ткани опухоли у больных с миомой матки и больных РЭ различной степени дифференцировки

	Активность СОД, ед акт-ти /мл	Активность ката- лазы, мкМоль H ₂ O ₂ /мин*мг белка	Содержание GSH, мкМоль/мг белка	Активность ГПО, МЕ/мг белка	Активность ГТ, МЕ/мг белка
Интактная ткань матки n = 12	15,5; (12,5; 20,7)	2,2; (1,7; 2,7)	33,6; (32,4; 40,5)	181,6; (144,9; 224,6)	39,8; (29,4; 58,7)
Миоматозный узел n = 14	4,8; (2,1; 6,5) $p = 0,0082$	1,9; (1,8; 3,1)	30,6; (30,2; 61,8)	179,8; (120,2; 390,6)	107,6; (72,8; 157,9) $p = 0,0065$
ЭА G1 n = 16	2,9; (1,4; 4,5) $p = 0,0105$	3,6; (1,6; 6,7)	40,2; (31,4; 68,9)	360,0; (200,0; 415,4)	200,4; (175,0; 284,7) $p = 0,0027$
ЭА G2 n = 12	2,7; (2,4; 3,3) $p = 0,0209$	1,7; (1,3; 2,1)	25,8; (17,6; 26,8) $p^1 = 0,0118$	40,2; (28,8; 52,4) $p = 0,0209$ $p^1 = 0,0105$	41,1; (28,5; 43,8) $p^1 = 0,0045$
ЭА G3 n = 14	16,9; (13,1; 17,9) $p^2 = 0,0143$	4,3; (2,5; 5,6) $p^2 = 0,0516$	70,4; (64,9; 78,4) $p = 0,0143$ $p^2 = 0,0139$	272,2; (252,2; 286,1) $p = 0,0500$ $p^2 = 0,0147$	281,2; (137,1; 297,8) $p = 0,0062$ $p^2 = 0,0090$

Примечание: достигнутый уровень статистической значимости различий: p – по сравнению с уровнем показателя в интактной ткани матки, p^1 – по сравнению с уровнем показателя в ЭА G1, p^2 – по сравнению с уровнем показателя в ЭА G2

жено ни в одной группе. Изменение активности СОД имеет адаптивный характер и ее снижение может отражать как уменьшение генерации супероксидного анион-радикала, так и ингибирование продуктом реакции – H_2O_2 , которая подавляет пролиферацию, в отличие от супероксидного анион-радикала, и активирует апоптоз. Таким образом, ослабление наработки H_2O_2 при низкой активности СОД и при сохранении активности каталазы и ГПО может способствовать снижению содержания H_2O_2 и повышению содержания супероксида в ткани. Как показали исследования роли гипоксии в патогенезе фибромиомы, например, происходит нарушение врожденного антиоксидантного механизма, усугубляемого гипоксией, что проявляется в постоянном подавлении экспрессии мРНК СОД и каталазы в клетках фибромиомы по сравнению с клетками нормального миометрия после воздействия гипоксией [16, 18]. Как предполагают авторы, гипоксия может стимулировать пролиферацию клеток миомы, а, возможно, и трансформированных клеток эндометрия, через активацию сигнального пути HIF-1 α /TGF-3/Smad3 и экспрессию ферментов НАДФН-оксидазы-4 (NOX4), генерирующей супероксидные ионы, а также через экспрессию двойной оксидазы (DUOX1), генерирующей H_2O_2 , активность которых способствует созданию прооксидантных условий [16].

Как показали наши результаты, в ткани ЭА G3 наблюдалась более высокая активность СОД и каталазы, чем в тканях умереннодифференцированных опухолей эндометрия, а также значительно более высокая активность глутатионзависимых антиоксидантных ферментов ГПО и ГТ и более высокое содержание самого GSH даже по сравнению с тканью интактной матки. Очевидно, это адаптивное увеличение активности защитных антиоксидантных систем связано с усилением генерации АФК (особенно супероксида) и процессов СРО при снижении дифференцировки опухоли до низкодифференцированного состояния для обеспечения быстрой пролиферации и защиты опухолевых клеток от апоптоза. В пользу этого предположения об усилении СРО в ткани низкодифференцированной ЭА свидетельствует и накопление продуктов ПОЛ – ДК и значительно более стабильного МДА. Этого не наблюдалось при миоме, что наводит на мысль о возможно различных механизмах активации пролиферации при развитии миомы и ЭА. Как известно, GSH и связанная с ним ферментативная система имеет ключевое значение в поддержании внутриклеточного редокс состояния, обеспечивающего регуляцию сигнальных путей, экспрессии генов, клеточной гибели, а функционирование его редокс-цикла представляет собой цитопротекторный механизм ограничения СРО в различных

Таблица 2. Показатели глутатионзависимой системы в ткани опухоли у больных с миомой матки и больных РЭ различной степени дифференцировки

	Содержание витамина А, у.е./мл	Содержание витамина Е, у.е./мл	Содержание ДК, мкмоль/мл	Содержание МДА, нМоль/мг ткани
Интактная ткань матки n = 12	2,21; (2,06; 2,96)	5,61; (2,92; 5,81)	0,80; (0,18; 1,38)	2,31; (1,60; 3,14)
Миоматозный узел n = 14	3,58; (1,56; 3,97)	2,22; (1,04; 4,33)	0,74; (0,16; 2,65)	2,05; (1,92; 3,08)
ЭА G1 n = 16	2,54; (1,68; 4,65)	4,35; (2,94; 5,94)	1,78; (1,57; 2,57) p = 0,0233	2,30; (1,54; 3,59)
ЭА G2 n = 12	2,74; (2,66; 3,91)	3,05; (2,06; 6,61)	0,35; (0,25; 0,79)	2,18; (1,54; 2,56)
ЭА G3 n = 14	0,75; (0,59; 1,02) p = 0,0119 p ² = 0,0163	1,21; (0,88; 1,94) p = 0,0275 p ² = 0,0501	2,20; (1,29; 2,98) p = 0,0373 p ² = 0,0233	4,87; (4,10; 6,41) p = 0,0179 p ² = 0,0339

Примечание: достигнутый уровень статистической значимости различий: p – по сравнению с уровнем показателя в интактной ткани матки, p² – по сравнению с уровнем показателя в ЭА G2

клетках, особенно опухолевых [19]. В связи с этим зачастую в ряде опухолей повышено содержание глутатиона и связанных с ним ферментов – GSH проявляет антиоксидантную активность, восстанавливая H_2O_2 , гидроперекиси липидов и пероксинитрит, а ГПО, метаболизируя H_2O_2 и гидроперекиси липидов, повышает устойчивость клеток к окислительному повреждению [19].

Интересным результатом оказалась более высокая активность ГТ как в ткани низкодифференцированной (максимально) и высокодифференцированной ЭА, так и в ткани миомы (минимально). Глутатионтрансфераза – суперсемейство ферментов, представляющих основную систему клеточной защиты, осуществляющих детоксикацию различных гидрофобных и электрофильных эндогенных соединений, образующихся в процессе метаболизма [20]. Помимо этого, ГТ, участвуя в целом спектре сигнальных механизмов митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), таких как c-Jun N-концевая киназа (JNK), апоптозная сигнальная киназа 1 (ASK1), путь 4-гидрокси-2-трансноненьаль, обеспечивают выживание клеток, таким образом играя значительную роль как в опухолеобразовании, так и в устоявшихся опухолях [19, 21]. Эта роль ГТ в активации клеточного поддержания, пролиферации, уклонения от апоптоза приводит к увеличению экспрессии ГТ во многих злокачественных опухолях, что сопутствует снижению выживаемости больных – в частности, в работе R. R. Singh и K. M. Reindl (2021) приводится информация об отрицательной корреляции повышенной экспрессии GSTA1 и выживаемостью больных раком эндометрия [20], а в исследовании A. Chesa-Rojas и соавт. (2018) при нокадауне белков GSTM3 и GSTP1 показано усиление апоптоза клеток рака шейки матки разных линий и подавление выживаемости клеток через различные сигнальные пути [22]. Таким образом, регулируя активацию сигнальных путей клеточного стресса, ГТ способствуют адаптации опухолевых клеток к стрессовым условиям, возникающим в микроокружении опухоли, и их выживанию и, возможно, являются общим механизмом избегания апоптоза и при миоме.

В исследовании L. Obukhova и соавт. (2022) [23] были показаны последовательные изменения свободнорадикальной активности и показателей обмена глутатиона в ткани глиом по мере усиления их злокачественности от Low Grade (I, II) до High Grade (III, IV), хотя эти изменения не были аналогичными

обнаруженным нами, что может быть обусловлено особенностями локальных механизмов регуляции.

При анализе полученных результатов, обращает на себя внимание значительно более низкое содержание витаминов А и Е в ткани низкодифференцированной ЭА и отсутствие значимых изменений его в тканях более высокодифференцированных ЭА и миомы, что очевидно связано с ролью этих витаминов в процессах развития и клеточной дифференцировки, а также участия в антиоксидантной защите. Витамин А относят к морфогенам – метаболитам, имеющим ключевое значение в процессах эмбриогенеза и дифференцировки тканей [24], что согласуется с нашими результатами, показавшими отсутствие различий его уровня в тканях интактной матки, миомы и высокодифференцированной ЭА G1 и существенно более низкий его уровень в ткани низкодифференцированной ЭА G3. К настоящему времени установлено, что действуя через геномные и неканонические механизмы, метаболиты ретинола могут оказывать противоположное влияние на развитие опухолей: участвуют в индукции генов, активирующих дифференцировку клеток, а низкие их уровни в клетках могут стимулировать пролиферацию через сигнальный механизм MAPK; провоцируют повышение экспрессии рецептора эстрогенов α , что стимулирует прогрессирование гормонзависимых опухолей [24]. Под влиянием метаболитов ретинола изменение активности альдегиддегидрогеназы 1 – ключевого маркера злокачественных стволовых клеток – ослабляет сигнализацию пути ALDH1/FoxM1/Notch1, тем самым подавляя рост опухоли при раке яичников; в эндометрии метаболиты витамина А контролируют экспрессию фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, участвующего в циклической смене эстроген-зависимой пролиферативной и прогестерон-зависимой секреторной фаз [25]. Такие клеточные компоненты как клеточный белок, связывающий ретиноевую кислоту 1 (CRABP1), и белок, связывающий жирные кислоты 5 (FABP5) опосредуют способность ретиноевой кислоты вызывать дифференцировку, остановку клеточного цикла и апоптоз: этот метаболит оказывает усиленный апоптотический эффект в клетках с высоким соотношением CRABP1/FABP5 [26].

Значение витамина Е в опухоли связывают прежде всего с антиоксидантными свойствами и его противоопухолевым действием: ряд исследований подтвердил связь между высоким потреблением

витамина Е и снижением риска развития рака шейки матки и рака эндометрия, а установленные механизмы действия витамина Е включают ингибирование проопухолевого пути NF-κB, подавление активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (HMG-CoA) редуктазы и нейтрализацию активных форм кислорода и азота. Однако ряд исследований показал противоположные результаты [25, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная очень небольшая часть информации об известных к настоящему времени молекулярных механизмах участия СРО, глутатионзависимой системы, витаминов А и Е в процессах, регулирующих развитие и прогрессирование злокачественных опухолей, в частности, рака эндометрия, и доброкачественных миом подводит к пониманию полученных в настоящем исследовании результатов как отражения различий в механизмах регуляции пролиферации посредством

СРО в миомах и в ткани ЭА при последовательном снижении ее дифференцировки. При этом знание особенностей отдельных звеньев регуляции СРО может играть определенную роль в назначении антиоксидантной терапии доброкачественных или злокачественных опухолей матки, когда важным может быть не только вид антиоксиданта, но и этап развития опухоли, на котором предполагается его применение. Особо интересными выглядят результаты, полученные при изучении умеренно дифференцированной ЭА, которая характеризовалась значительно более низкой активностью глутатионзависимой системы в сравнении с тканью высоко- и низко дифференцированных ЭА. На наш взгляд, эта группа опухолей интересна тем, что в них изменяется соотношение биохимических процессов, еще регулирующих специфические для ткани функции и уже обеспечивающих основные признаки злокачественности (активная пролиферация, ослабление апоптоза, активация неоангио- и нейрогенеза), что влечет за собой морфологические изменения.

Список источников

1. Шаталова С. В., Ульянова Е. П., Моисеенко Т. И., Непомнящая Е. М., Колесников Е. Н., Дурицкий М. Н. Морфологические и некоторые иммуногистохимические особенности разных гистотипов рака тела матки. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(5):14. <https://doi.org/10.17513/spno.32953>, EDN: TZEUZO
2. Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:848595. <https://doi.org/10.1155/2015/848595>
3. AlAshqar A, Lulseged B, Mason-Otey A, Liang J, Begum UAM, Afrin S, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 26;12(4):807. <https://doi.org/10.3390/antiox12040807>
4. Afrin S, El Sabah M, Manzoor A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, Borahay MA. Adipocyte coculture induces a pro-inflammatory, fibrotic, angiogenic, and proliferative microenvironment in uterine leiomyoma cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023 Jan 1;1869(1):166564. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166564>
5. Marin AG, Filipescu A, Petca A. The Role of Obesity in the Etiology and Carcinogenesis of Endometrial Cancer. *Cureus*. 2024 Apr;16(4):e59219. <https://doi.org/10.7759/cureus.59219>
6. Кит О. И., Водолажский Д. И., Кутилин Д. С., Моисеенко Т. И., Никитин И. С., Франциянц Е. М. Изменение экспрессии эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(2(157)):84–90. EDN: WFDWXJ
7. Розенко Л. Я., Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма. *Вопросы онкологии*. 1999;45(5):538–541. EDN: YWSHZT
8. Heidari F, Rabizadeh S, Mansournia MA, Mirmiranpoor H, Salehi SS, Akhavan S, et al. Inflammatory, oxidative stress and anti-oxidative markers in patients with endometrial carcinoma and diabetes. *Cytokine*. 2019 Aug;120:186–190. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.05.007>
9. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972 May 25;247(10):3170–3175.
10. Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;(1):16–19. EDN: SICXEJ
11. Моин В. П. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Лабораторное дело*. 1986;(12):724-727.

12. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000, 104 с.
13. Черняускене Р. Ч., Варшкявичене З. З., Грибаускас П. С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело*. 1984;(6):362–365.
14. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». Рига, 1982, 135 с.
15. Surikova EI, Goroshinskaja IA, Nerodo GA, Frantsiyants EM, Malejko ML, Shalashnaja EV, et al. Activity of redox-regulatory systems in the tumor and surrounding tissues in various histological types of tumors. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2016 Oct 1;10(4):335–340. <https://doi.org/10.1134/S1990750816040089>
16. Fletcher NM, Saed MG, Abu-Soud HM, Al-Hendy A, Diamond MP, Saed GM. Uterine fibroids are characterized by an impaired antioxidant cellular system: potential role of hypoxia in the pathophysiology of uterine fibroids. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jul;30(7):969–974. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0029-7>
17. Todorović A, Pejić S, Gavrilović L, Pavlović I, Stojiljković V, Popović N, et al. Expression of Antioxidant Enzymes in Patients with Uterine Polyp, Myoma, Hyperplasia, and Adenocarcinoma. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Apr 11;8(4):97. <https://doi.org/10.3390/antiox8040097>
18. Olson SL, Akbar RJ, Gorniak A, Fuhr LI, Borahay MA. Hypoxia in uterine fibroids: role in pathobiology and therapeutic opportunities. *Oxygen (Basel)*. 2024 Jun;4(2):236–252. <https://doi.org/10.3390/oxygen4020013>
19. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules*. 2020 Oct 9;10(10):1429. <https://doi.org/10.3390/biom10101429>
20. Singh RR, Reindl KM. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 29;10(5):701. <https://doi.org/10.3390/antiox10050701>
21. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*. 2023 Feb 2;28(3):1447. <https://doi.org/10.3390/molecules28031447>
22. Checa-Rojas A, Delgadillo-Silva LF, Velasco-Herrera MDC, Andrade-Domínguez A, Gil J, Santillán O, et al. GSTM3 and GSTP1: novel players driving tumor progression in cervical cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 24;9(31):21696–21714. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24796>
23. Obukhova L, Kopytova T, Murach E, Shchelchkova N, Kontorshchikova C, Medyanik I, et al. Glutathione and Its Metabolic Enzymes in Glioma Tumor Tissue and the Peritumoral Zone at Different Degrees of Anaplasia. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Dec 19;44(12):6439–6449. <https://doi.org/10.3390/cimb44120439>
24. Lavudi K, Nuguri SM, Olverson Z, Dhanabalan AK, Patnaik S, Kokkanti RR. Targeting the retinoic acid signaling pathway as a modern precision therapy against cancers. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1254612. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1254612>
25. Wierzbowska N, Olszowski T, Chlubek D, Kozłowski M, Cymbaluk-Płoska A. Vitamins in Gynecologic Malignancies. *Nutrients*. 2024 May 5;16(9):1392. <https://doi.org/10.3390/nu16091392>
26. Hunsu VO, Facey COB, Fields JZ, Boman BM. Retinoids as Chemo-Preventive and Molecular-Targeted Anti-Cancer Therapies. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 20;22(14):7731. <https://doi.org/10.3390/ijms22147731>
27. Yang CS, Luo P, Zeng Z, Wang H, Malafa M, Suh N. Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Mol Carcinog*. 2020 Apr;59(4):365–389. <https://doi.org/10.1002/mc.23160>

Информация об авторах:

Сурикова Екатерина Игоревна ✉ – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

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

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Сурикова Е. И.[✉], Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Рогозин М. А., Вереникина Е. В., Адамян М. Л. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в миоме матки и в эндометриодной аденокарциноме в зависимости от ее степени дифференцировки

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Немашкалова Людмила Анатольевна – 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/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

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

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный 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/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829

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

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

Вереникина Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент, 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

Адамян Мери Людвиковна – к.м.н., 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/0000-0003-4188-3746>, SPIN: 9929-3414, AuthorID: 710702

Вклад авторов:

Сурикова Е. И. – анализ полученных результатов, подбор литературы, написание текста;
Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Каплиева И. В. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
Бандовкина В. А. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
Немашкалова Л. А. – проведение исследований, статистический анализ полученных данных;
Нескубина И. В. – статистический анализ полученных данных, анализ результатов;
Моисеенко Т. И. – научное руководство исследования, концепция исследования, итоговые выводы;
Меньшенина А. П. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала;
Рогозин М. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, анализ клинических данных больных;
Вереникина Е. В. – хирургические этапы лечения, критический анализ материала;
Адамян М. Л. – ведение больных, хирургические этапы лечения, анализ клинических данных больных.



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

