



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 № 2/2025

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.

Принят к публикации 09.06.2025

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

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

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

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, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Костин Андрей Александрович,
чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ 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, ФГАОУ 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., ФГАОУ 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;

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

The journal accepts for publication:

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,

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

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenkova,

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

PROOFREADER

Dina P. Bogdanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,

Printed by "P-Center", Moscow, Russia

Founder and Publisher:

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

Editorial and publisher address:

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

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.

Accepted for publication 09.06.2025

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

- Оценка цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении клеточной линии U87 MG глиобластомы человека
Д. В. Ходакова, Н. С. Кузнецова, С. Ю. Филиппова, А. С. Гончарова,
А. В. Галина, С. В. Гурова, Е. А. Гусаков, Ю. А. Саяпин, Э. Е. Росторгуев 6

- Содержание апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, С. А. Ильченко, В. А. Бандовкина,
И. В. Нескубина, А. И. Шихлярова, Ю. А. Петрова, А. А. Верескунова,
А. О. Адамян, Е. Н. Колесников, Г. Г. Белошапкина, А. Ю. Аракелова,
У. М. Газиев, С. В. Санамянц 14

- Вирусные инфекции у онкологических больных на этапах противоопухолевого лечения
Т. А. Зыкова, Д. А. Розенко, Н. Н. Попова, Е. А. Соловова,
Ю. Ю. Козель, А. В. Шульга 22

- Выживаемость больных злокачественными новообразованиями, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации взрослого населения, во время пандемии COVID-19
А. А. Дяченко, Л. Е. Валькова, М. Л. Левит,
Ю. А. Ворошилов, М. Ю. Вальков 32

КЛИНИЧЕСКИЙ
СЛУЧАЙ

- Тактика превентивной коррекции критической респираторной недостаточности у больных резектабельными формами рака легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких
Д. А. Розенко, Д. А. Харагезов, Н. Н. Попова, С. Н. Тихонова,
А. А. Смирнов, О. Н. Статешный, Е. Ю. Сугак 41

ОБЗОР

- Современные представления о возможности фотодинамической терапии в лечении предопухолевых заболеваний вульвы: обзор литературы
Н. А. Шаназаров, С. В. Зинченко, С. Д. Кисикова, М. А. Алчимбаева,
К. С. Сейтбекова, И. З. Галиев, М. И. Ибрагим 49

ORIGINAL ARTICLES

- The assessment of the cytotoxic activity of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone against the human glioblastoma U87 MG cell line
D. V. Khodakova, N. S. Kuznetsova, S. Yu. Filippova, A. S. Goncharova, A. V. Galina, S. V. Gurova, E. A. Gusakov, Yu. A. Sayapin, E. E. Rostorguev 6
- Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients
O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, S. A. Ilchenko, V. A. Bandovkina, I. V. Neskubina, A. I. Shikhlyarova, Yu. A. Petrova, A. A. Vereskunova, A. O. Adamyan, E. N. Kolesnikov, G. G. Beloshapkina, A. Yu. Arakelova, U. M. Gaziev, S. V. Sanamyants 14
- Viral infections in cancer patients at the stages of antitumor treatment
T. A. Zyкова, D. A. Rozenko, N. N. Popova, E. A. Solovova, Yu. Yu. Kozel, A. V. Shulga 22
- Survival of patients with malignant neoplasms to be screened as part of the adult medical examination during the COVID-19 pandemic
A. A. Dyachenko, L. E. Valkova, M. L. Levit, Yu. A. Voroshilov, M. Yu. Valkov 32

CLINICAL CASE REPORT

- Tactics of preventive correction of critical respiratory failure in patients with resectable forms of lung cancer in combination with chronic obstructive pulmonary disease
D. A. Rozenko, D. A. Kharagezov, N. N. Popova, S. N. Tikhonova, A. A. Smirnov, O. N. Stateshny, E. Yu. Sugak 41

REVIEW

- Modern methods of treatment of precancerous vulvar diseases, with a focus on photodynamic therapy: literature review
N. A. Shanazarov, S. V. Zinchenko, S. D. Kisikova, M. A. Alchimbaeva, K. S. Seitbekova, I. Z. Galiev, M. I. Ibragim 49

Оценка цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении клеточной линии U87 MG глиобластомы человека

Д. В. Ходакова^{1✉}, Н. С. Кузнецова¹, С. Ю. Филиппова¹, А. С. Гончарова¹, А. В. Галина¹,
С. В. Гурова¹, Е. А. Гусаков², Ю. А. Саяпин³, Э. Е. Росторгуев¹

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

² Научно-исследовательский институт физической и органической химии ФГАОУ ВПО «Южного федерального университета», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить цитотоксический эффект 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO-122 (2)) на клеточной линии глиобластомы человека U87 MG.

Материалы и методы. Исследование цитотоксического эффекта трополона JO-122 (2) было выполнено колориметрическим анализом с применением 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ-тест) на клеточной линии глиобластомы человека U87 MG. Образцы тестируемого вещества были подготовлены путем последовательных двукратных разведений исходного стокового раствора с концентраций 24 мкМ. В качестве препарата сравнения был использован Темозоломид, его исследуемые дозы находились в диапазоне 250–0,4883 мкМ. Время инкубации после добавления веществ: 24, 48 и 72 ч. Статистическая обработка полученных была проведена в программах Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.

Результаты. В работе был исследован цитотоксический эффект трополона JO-122 (2) на клеточную линию U87 MG. Оценка цитотоксичности показала, что при исследуемых дозах трополона наблюдалось статистически значимое ингибирование роста клеток линии U87. Через 24, 48 и 72 часа необходимая минимальная концентрация JO-122 (2) для подавления роста опухолевых клеток составила 3 мкМ, 0,0469 мкМ и 0,1875 мкМ соответственно.

Препарат сравнения показал менее выраженное подавление роста опухолевой линии в сравнении с трополоном. Для времени инкубации 24 часа не наблюдалось достоверного снижения жизнеспособности клеток ни в одной из исследуемых концентраций. Минимальная концентрация Темозоломида, необходимая для ингибирования роста клеток культуры U87 MG, была получена через 72 часа и составила 3,9063 мкМ.

Заключение. В результате проведенного исследования было показано, что оба вещества продемонстрировали зависящую от концентрации токсичность в отношении клеточной линии глиобластомы человека. Однако трополон JO-122 (2) показал более выраженную способность подавлять рост культуры U87 MG.

Ключевые слова: глиобластома, трополон, опухолевая культура клеток U87, МТТ-тест, оценка цитотоксичности

Для цитирования: Ходакова Д. В., Кузнецова Н. С., Филиппова С. Ю., Гончарова А. С., Галина А. В., Гурова С. В., Гусаков Е. А., Саяпин Ю. А., Росторгуев Э. Е. Оценка цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении клеточной линии U87 MG глиобластомы человека. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 6-13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-1>, <https://elibrary.ru/hejatt>

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

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 01.10.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Ходакова Д. В., Кузнецова Н. С., Филиппова С. Ю., Гончарова А. С., Галина А. В., Гурова С. В., Гусаков Е. А., Саяпин Ю. А., Росторгуев Э. Е., 2025

The assessment of the cytotoxic activity of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone against the human glioblastoma U87 MG cell line

D. V. Khodakova¹✉, N. S. Kuznetsova¹, S. Yu. Filippova¹, A. S. Goncharova¹, A. V. Galina¹, S. V. Gurova¹, E. A. Gusakov², Yu. A. Sayapin³, E. E. Rostorguev¹

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

² Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Federal Research Center at the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To study the cytotoxic effect of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone (JO-122 (2)) on the U87 MG cell line.

Materials and methods. The investigation of the cytotoxic effect of synthesized tropolone JO-122 (2) was performed using the standard MTT colorimetric assay on the human glioblastoma cell line U87 MG. Test substance samples were prepared by sequential twofold dilutions of the original stock solution with concentrations of 24 µM. Temozolomide was used as a reference drug, and its tested doses fell in the range of 250 to 0.4883 µM. Incubation time after the addition of the substances were 24, 48, and 72 hours. The statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Excel 2013 and Statistica 10 software.

Results. The cytotoxic effect of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone on the U87 MG cell line was investigated in the study. The assessment of cytotoxicity showed that at all investigated doses of tropolone, there was a statistically significant inhibition of cell growth in the U87 MG cell line. After 24, 48, and 72 hours, the necessary minimum concentration of JO-122 (2) for suppressing tumor cell growth was 3 µM, 0.0469 µM, and 0.1875 µM, respectively.

The comparison drug showed less pronounced suppression of tumor cell growth compared to tropolone. For an incubation time of 24 hours, no significant decrease in cell viability was observed in any of the tested concentrations. The minimum concentration of Temozolomide required to inhibit U87 MG cell culture growth was obtained after 72 hours and was 3.9063 µM.

Conclusion. The conducted research demonstrated that both substances exhibited concentration-dependent toxicity towards the human glioblastoma cell line. However, tropolone JO-122 (2) showed a more pronounced ability to suppress the growth of the U87 MG cell line.

Keywords: glioblastoma, tropolone, U87 glioblastoma cell line, MTT assay, cytotoxicity assay

For citation: Khodakova D. V., Kuznetsova N. S., Filippova S. Yu., Goncharova A. S., Galina A. V., Gurova S. V., Gusakov E. A., Sayapin Yu. A., Rostorguev E. E. The assessment of the cytotoxic activity of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone against the human glioblastoma U87 MG cell line. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 6-13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-1>, <https://elibrary.ru/hejatt>

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

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 01.10.2024; approved after reviewing 18.04.2025; accepted for publication 12.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные первичные опухоли головного мозга происходят из тканей, составляющих центральную нервную систему и ее оболочки, и являются опасным типом новообразований. Это связано как с ухудшением когнитивных функций и качества жизни пациентов в целом, так и с крайне неблагоприятным прогнозом [1]. Причинами возникновения первичных злокачественных новообразований мозга могут являться генетические аномалии, изменения в обмене веществ или в гормональном фоне, влияние окружающей среды, ионизирующего излучения, вирусных инфекций или травм, однако на сегодняшний день патогенез возникновения опухолей мозга в полной мере не выяснен [2].

Среди злокачественных первичных опухолей головного мозга наиболее часто встречается глиобластома (ГБМ), для которой характерно быстрое прогрессирование в течение нескольких месяцев, а также, как и для большинства глиом, диффузный характер роста с инвазией в окружающие нормальные ткани мозга [1]. Лечение ГБМ включает в себя проведение нейрохирургической операции, фракционную лучевую и химиотерапию. Одним из стандартных противоопухолевых препаратов, широко применяемых при ГБМ, является темозоломид (ТМЗ), оказывающий цитостатический эффект, а также такие таргетные препараты, как бевацизумаб (ингибитор фактора роста эндотелия сосудов), дабрафениб и вемурафениб (ингибиторы BRAF-киназ с активирующими мутациями в кодоне V600E) [3], однако эффективность лечения очень низкая, медиана общей выживаемости пациентов с ГБМ не превышает 15 месяцев [4]. Поэтому на данный момент актуальной задачей является разработка новых препаратов для терапии ГБМ.

В последние годы в этом аспекте большой интерес представляют алкалоиды трополонового ряда (трополоны), которые могут оказывать антиоксидантное, антибактериальное, противовоспалительное, а также противоопухолевое действие. Среди предполагаемых механизмов противоопухолевой активности трополонов и их производных – активация каспаз-3 и –9, ингибирование полимеризации тубулина, ингибирование матриксных металлопротеиназ и гистондеацетилаз, индукция апоптоза и другие действия [5]. Самыми изученными тропо-

лонами являются β-туяплицин (хинокитиол), колхицин, колхамин. В работах зарубежных ученых был показан их цитотоксический эффект на некоторые опухолевые линии [6–8].

Ранее было установлено, что 2-(1,1-диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (JO-122 (2)) обладает цитотоксической активностью по отношению к культуре клеток рака кожи A431 и рака легкого H1299 [9]. В связи с этим было сформировано предположение о том, что данный трополон может обладать цитотоксическим действием и по отношению к другим линиям опухолевых клеток.

Цель исследования: изучить цитотоксический эффект 2-(1,1-диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (JO-122 (2)) на клеточной линии глиобластомы человека U87 MG.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2-(1,1-диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон с некоммерческим названием JO-122 (2) синтезирован в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета. Исследуемое вещество относится к соединениям ряда 2-гетарил-1,3-трополонов и представляет собой порошок желтого цвета, образуется в результате протекания нескольких стадий реакции расширения о-хинонового цикла [9].

Исследование цитотоксического эффекта трополона JO-122 (2) проводили на культуре клеток человеческой ГБМ U87 MG, которая широко используется в биологических исследованиях, связанных с изучением рака мозга. Культивирование опухолевых клеток проводили в среде DMEM («Gibco», США) с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки («БиолоТ», Россия), 2 мМ L-глутамина («ПанЭко», Россия) и антибиотика (100 ед/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина, «БиолоТ», Россия) при температуре 37 °C и атмосфере 5 % CO₂. Пересев культуры U87 MG осуществляли 2–3 раза в неделю по достижению 80 % конфлюэнтности монослоя.

Анализ жизнеспособности опухолевых клеток проводили с помощью колориметрического теста с применением 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ-тест). Для этого культуру клеток U87 MG высевали в 96-луночные планшеты в концентрации 5×10^3 клеток на лунку.

Через сутки, после прикрепления к планшету опухолевых клеток, в лунки вносили раствор трополона JO-122 (2) в концентрациях 24, 12, 6, 3, 1,5, 0,75, 0,375, 0,1875, 0,0938, 0,0469 мкМ с дальнейшей инкубацией в стандартных условиях в трех временных интервалах – 24, 48 и 72 ч. Затем среду с тестируемым веществом заменяли на среду без сыворотки и добавляли 20 мкл рабочего раствора бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (Macln Inc., Китай). После 2-х часовой инкубации среду удаляли, в каждую лунку вносили по 100 мкл ДМСО («БиолоТ», Россия), пипетировали и далее инкубировали в термостате в течение 5 мин. Затем измеряли оптическую плотность с помощью ридера для микропланшетов Stat Fax 2100 («Awareness Technology», США) при длине волны 540 нм. В качестве контроля использовали ДМСО в концентрации 1 %. В качестве препарата сравнения был использован препарат Темозоломид в концентрациях 250, 125, 62,5, 31,25, 15,625, 7,8125, 3,9063, 1,9531, 0,9766, 0,4883 мкМ. Всего было заложено по 8 повторов для каждого варианта опыта. Эксперимент выполнялся трижды.

Влияние трополона на распределение клеточной популяции по фазам клеточного цикла оценивали с помощью анализатора ADAMII LS (Nano Entek, Korea). Предварительно в культуру клеток U87 MG вносили JO-122 (2) в концентрациях 2, 1 и 0,5 мкМ и инкубировали в течение 24 ч. По окончании инкубации клетки отмывали раствором фосфатно-солевого буфера. К аликвоте, содержащей 106 отмытых клеток, в равном объеме добавляли пропидиум йодид, пипетировали и помещали образец на предметное стекло ADAMII. Анализ выполнялся программным обеспечением ADAMII LS. Для контроля и каждой концентрации эксперимент повторяли трижды.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Statistica 10. Концентрацию IC50 трополона, которая вызвала 50 % гибель опухолевых клеток, была определена для временного интервала 72 ч методом построения кривых доза-эффект. Сравнительный анализ значений выполняли с использованием t-критерия Стьюдента при уровне достоверности ($p < 0,05$). При проведении множественных сравнений была использована поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на прогресс в лечении онкозаболеваний, глиобластома является одной из наиболее агрессивных и резистентных к существующим видам терапии опухолей. Поэтому поиск и тестирование новых веществ, обладающих противоопухолевым потенциалом, представляется актуальной задачей.

Для оценки цитотоксического эффекта трополона JO-122 (2) в отношении глиобластомы был проведен МТТ-анализ на линии клеток глиобластомы человека U87 (рис. 1).

Минимальная концентрация JO-122 (2), при которой происходило статистически значимое ингибирование роста опухолевых клеток по сравнению с контролем при времени инкубации 24, 48 и 72 часа, составила 3 мкМ, 0,0469 мкМ и 0,1875 мкМ соответственно. С увеличением концентрации исследуемого вещества доля живых клеток в культуре закономерно уменьшалась, что указывает на дозозависимый характер действия исследуемого соединения.

Известно, что темозоломид используют для лечения глиобластомы после проведения хирургической резекции [2, 3]. Поэтому это лекарственное средство было выбрано в качестве препарата сравнения при проведении МТТ-теста (рис. 2).

Ингибирование роста клеток культуры U87 при времени инкубации 48 часов после добавления Темозоломида происходило при концентрации 62,5 мкМ, а при 72 часах – 3,9063 мкМ и увеличивалось по мере увеличения дозы препарата. Через 24 часа после экспозиции с препаратом сравнения не наблюдалось достоверного снижения жизнеспособности клеток ни в одной из исследуемых концентраций.

В ходе данной работы также было проведено сравнение IC50 веществ при времени инкубации 72 часа (рис. 3).

При времени экспозиции 72 часа оба вещества продемонстрировали зависящую от концентрации токсичность в отношении клеток U87 MG. Значение IC50 для JO-122 (2) составило 1,9559 мкМ, а для Темозоломида – 191,824 мкМ, что значительно больше, чем у трополона. Это указывает на более выраженную способность JO-122 (2) подавлять рост клеток культуры U87 MG.

Оценка клеточного цикла с помощью клеточного анализатора показала, что при инкубации

в течение 24 часов с JO-122 (2) при концентрациях 2 мкМ, 1 мкМ и 0,5 мкМ для культуры U87 MG было продемонстрировано уменьшение процента клеток в G1 фазе и увеличение клеток, находящихся в G2/M фазах клеточного цикла, что предполагает индукцию апоптоза (табл. 1).

Полученные данные сопоставимы с результатами других ученых. Например, в работе Ma Q. G. и соавт. [10] была исследована антипролиферативная активность 9 новых трополонов и 14 известных про-

изводных трополона. Из всех кандидатов 5 продемонстрировали умеренную антипролиферативную активность *in vitro* против следующих линий человеческих опухолевых клеток: HGC-27, MDA-MB-231, A-549, HCT-116 и A2780, – со значениями IC₅₀ диапазоне от $0,5 \pm 0,2$ до $15,5 \pm 2,7$ мкМ. Balsa L. M. и соавт. [11] продемонстрировали более сильный цитотоксический эффект трополона меди(II), чем при воздействии цисплатином в отношении клеток рака молочной железы человека, культивирован-

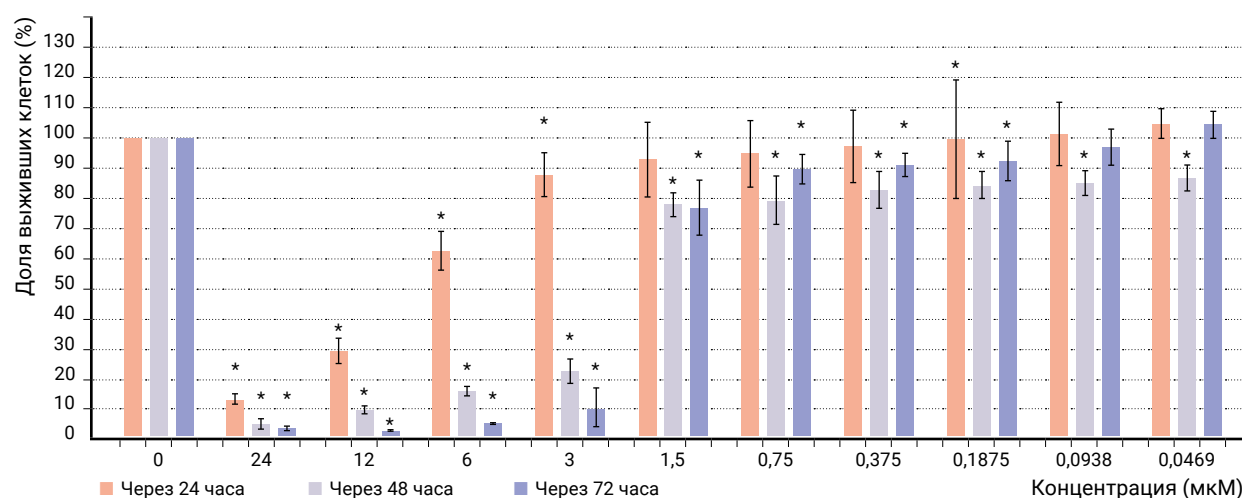


Рис. 1. Влияние трополона JO-122 (2) на выживаемость опухолевых клеток линии U87. Данные выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Примечание: * – различия являются статистически значимыми при $p < 0,05$ по сравнению с контролем

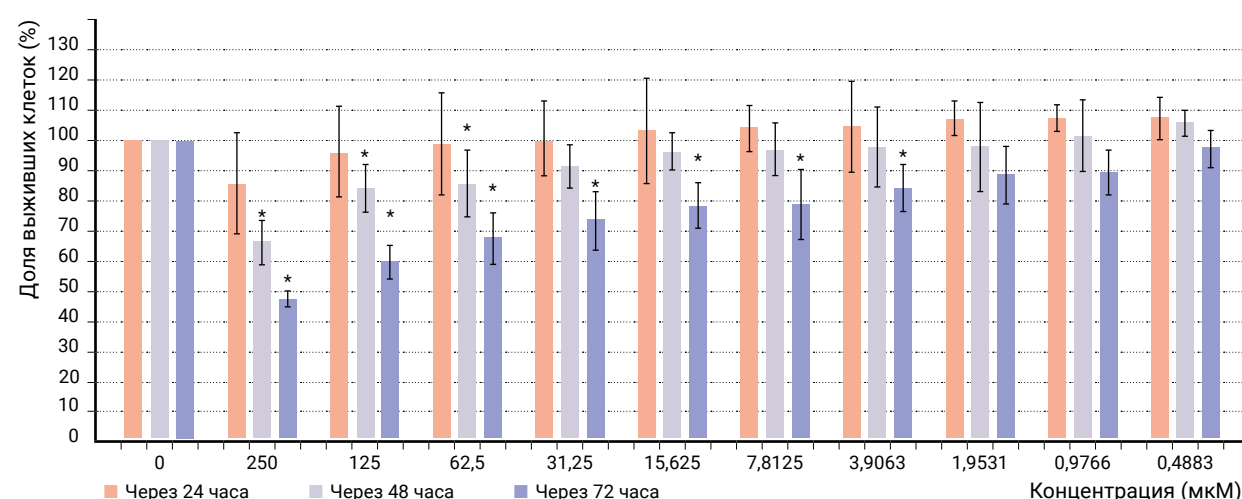


Рис. 2. Влияние Темозоломида на выживаемость опухолевых клеток линии U87 MG. Данные выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Примечание: * – различия являются статистически значимыми при $p < 0,05$ по сравнению с контролем

ных в 2D и 3D. IC₅₀ для культуры MCF7 составило $5,2 \pm 1,8$ мкМ, для MDA-MB-231 – $4,0 \pm 0,2$ мкМ. В исследовании Haney S. L. и соавт. [12] оценили противоопухолевое действие α-замещенного трополона на пяти линиях человеческих клеток остеосаркомы (143B, CAL-72, HOS, MG-63 и SaOS-2). В разной сте-

пени 72-часовая инкубация с тестируемым веществом индуцировала цитотоксичность, зависящую от концентрации, во всех 5 линиях клеток, причем клеточная линия HOS была наиболее чувствительной (IC₅₀ = 0,67 мкМ), а SaOS-2 была наименее чувствительной (IC₅₀ = 5,93 мкМ). Авторы считают,

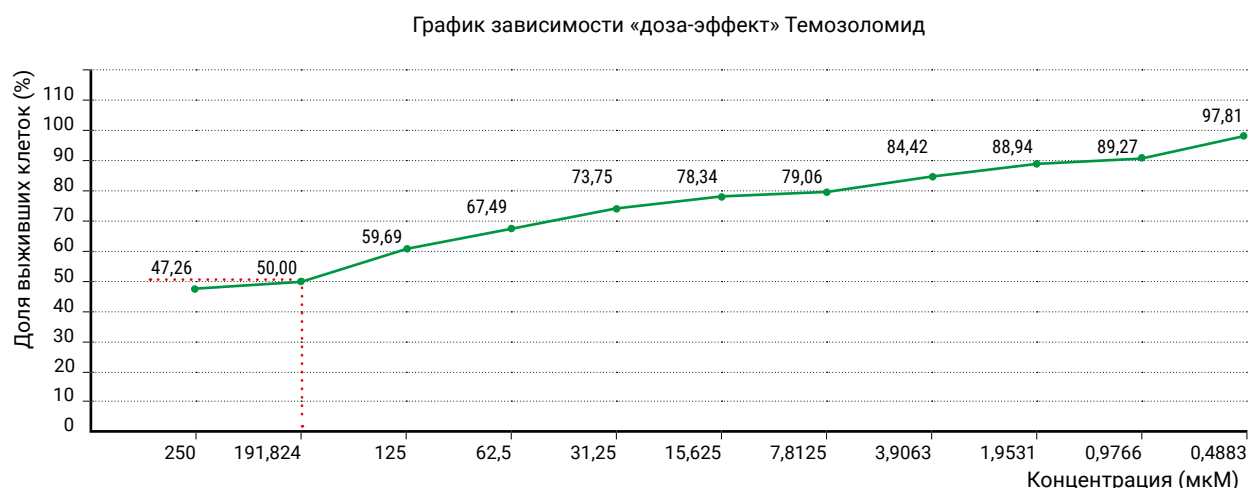
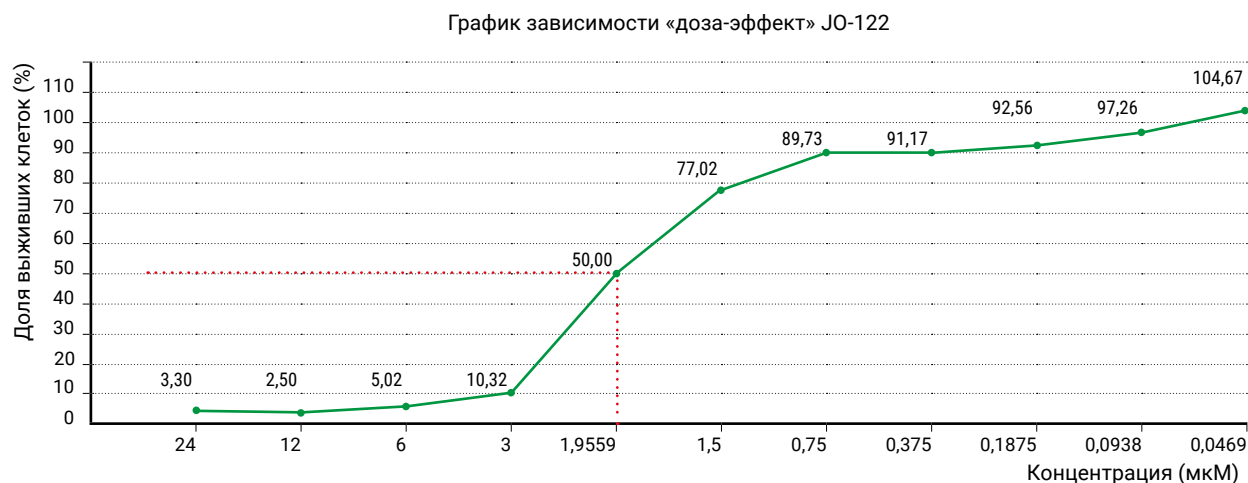


Рис. 3. Сравнение IC₅₀ трополона JO-122 (2) и препарата Темозоломида

Таблица 1. Распределение популяции клеток U87 MG по фазам клеточного цикла в контрольной группе и через 24 часа после добавления тестируемого трополона. Данные выражены как среднее ± стандартное отклонение

Группа	Фаза клеточного цикла		
	G1	S	G2/M
Контроль	71,77 ± 0,91	6,79 ± 0,54	17,63 ± 0,83
JO-122 (2) – 2 мкМ	28,08 ± 1,02*	10,63 ± 1,70	58,56 ± 0,83*
JO-122 (2) – 1 мкМ	29,71 ± 0,67*	11,81 ± 0,77	56,61 ± 0,54*
JO-122 (2) – 0,5 мкМ	34,45 ± 1,55*	9,06 ± 0,65	52,65 ± 1,56*

Примечание: * – различия являются статистически значимыми при $p < 0,05$ по сравнению с контролем

что трополон приводит к активации пути ответа на развернутый белок (UPR), что в свою очередь приводит к индукции каспазозависимой гибели клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам исследования была изучена цитотоксическая активность 2-(1,1-диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении опухолевой культуры клеток U87 MG, а также полученная ингибирующая концентрация IC50 предлагаемого

соединения, которая оказалась ниже таковой для Темозоломида. Полученные данные представляют значительный научный интерес и указывают на перспективность дальнейших исследований 2-(1,1-диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона. Одним из возможных направлений является изучение влияния JO-122 (2) на другие клеточные линии, включая оценку на пролиферативную активность опухолевых клеток и клеточный цикл, а также CDX- и PDX-модели, что позволит нам более полно оценить влияние трополона на глиобластому.

Список источников

1. Lukas RV, Wainwright DA, Ladomersky E, Sachdev S, Sonabend AM, Stupp R. Newly Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management. *Oncology (Williston Park)*. 2019 Mar 13;33(3):91–100.
2. Кит О. И., Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Росторгугев Э. Е., Балязин-Парфенов И. В., Черярина Н. Д. Роль гормонального фактора в развитии первичного и вторичного опухолевого процесса в головном мозге. *Опухоли головы и шеи*. 2016;6(2):50–55. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-2-50-55>, EDN: WCNJYJ
3. Улитин А. Ю., Желудкова О. Г., Иванов П. И., Кобяков Г. Л., Мацко М. В., Насхлеташвили Д. Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3S2-1):113–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140>, EDN: NYGIAV
4. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2022 May 13;14(10):2412. <https://doi.org/10.3390/cancers14102412>
5. Liu N, Song W, Schienebeck CM, Zhang M, Tang W. Synthesis of Naturally Occurring Tropones and Tropolones. *Tetrahedron*. 2014 Dec 9;70(49):9281–9305. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.07.065>
6. Yang SC, Chen HY, Chuang WL, Wang HC, Hsieh CP, Huang YF. Different Cell Responses to Hinokitiol Treatment Result in Senescence or Apoptosis in Human Osteosarcoma Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 31;23(3):1632. <https://doi.org/10.3390/ijms23031632>
7. Haas M, Lenz T, Kadletz-Wanke L, Heiduschka G, Jank BJ. The radiosensitizing effect of β-Thujaplicin, a tropolone derivative inducing S-phase cell cycle arrest, in head and neck squamous cell carcinoma-derived cell lines. *Invest New Drugs*. 2022 Aug;40(4):700–708. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01229-3>
8. Ibragimov AA, Enikeeva ZM, Agzamova NA, Salihov FS, Rahimov OA, Askarova MT. Investigation of Mechanism Activity of Antitumor and Radiosensitizing Activity of Preparations K-26 and K-26w. *Am J Biomed Life Sci*. 2020 Sep;8(5):131–136. <https://doi.org/10.11648/j.ajbls.20200805.12>
9. Патент Российской Федерации RU 2810581 C1. Минкин В. И., Кит О. И., Саяпин Ю. А., Максимов А. Ю., Гончарова А. С., Гусаков Е. А. и др. 2-(1,1-Диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон, обладающий цитотоксической активностью по отношению к культуре клеток рака кожи A431 и рака легкого H1299. Заявлено 08.11.2023. Опубликовано 27.12.2023.
10. Ma QG, Wei RR, Zhang XD, Sang ZP, Dong JH, Lu QX, et al. Tropolone derivatives with hepatoprotective and antiproliferative activities from the aerial parts of *Chenopodium album* Linn. *Fitoterapia*. 2020 Oct;146:104733. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104733>
11. Balsa LM, Ruiz MC, Santa Maria de la Parra L, Baran EJ, León IE. Anticancer and antimetastatic activity of copper(II)-tropolone complex against human breast cancer cells, breast multicellular spheroids and mammospheres. *J Inorg Biochem*. 2020 Mar;204:110975. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110975>
12. Haney SL, Feng D, Kollala SS, Chhonker YS, Varney ML, Williams JT, et al. Investigation of the activity of a novel tropolone in osteosarcoma. *Drug Dev Res*. 2024 Feb;85(1):e22129. <https://doi.org/10.1002/ddr.22129>

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

Кузнецова Наталья Сергеевна – врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-326X>, SPIN: 8553-3081, AuthorID: 920734

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник, лаборатория клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784, ResearcherID: AAN-4408-2020, Scopus Author ID: 5718961884

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

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

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

Гусаков Евгений Александрович – к.х.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт физической и органической химии ФГАОУ ВПО «Южного федерального университета», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>, SPIN: 1690-9488, AuthorID: 789745, Scopus Author ID: 55180460600

Саяпин Юрий Анатольевич – к.х.н., заведующий лабораторией физической и органической химии, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>, SPIN: 4877-3959, AuthorID: 121929

Росторгугев Эдуард Евгеньевич – д.м.н., заведующий отделением нейроонкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138

Вклад авторов:

Ходакова Д. В. – написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Кузнецова Н. С. – написание текста статьи, поиск литературных данных;
Филиппова С. Ю. – проведение исследования;
Гончарова А. С. – редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации;
Галина А. В. – подготовка иллюстраций, оформление библиографии;
Гурова С. В. – подготовка статьи;
Гусаков Е. А. – редактирование статьи;
Саяпин Ю. А. – концепция и дизайн исследования;
Росторгугев Э. Е. – концепция и дизайн исследования.

Содержание апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком

О. И. Кит¹, Е. М. Франциянц¹, С. А. Ильченко¹, В. А. Бандовкина¹, И. В. Нескубина^{1✉},
А. И. Шихлярова¹, Ю. А. Петрова¹, А. А. Верескунова², А. О. Адамян², Е. Н. Колесников¹,
Г. Г. Белошапкина¹, А. Ю. Аракелова¹, У. М. Газиев¹, С. В. Санамянц¹

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

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследовать уровень белка AIF в митохондриях клеток опухоли и визуально неизмененных тканей отделов толстой кишки у больных колоректальным раком.

Пациенты и методы. В исследование включены результаты, полученные у 132 больных раком толстой кишки со стадией T2-3N0M0, из которых 52 составили женщины и 80 мужчин. Митохондрии из клеток тканей кишки и опухоли человека выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге. В митохондриях методом ИФА определяли концентрацию белка AIF (пг/мг) с использованием тест-системы «Human AIF Elisa Kit» (Cloud-CloneCorp., China).

Результаты. Выявлено, что у мужчин, в митохондриях клеток опухоли прямой кишки, сигмовидной кишки и восходящего отдела ободочной кишки уровень AIF был выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, не пораженных опухолью, в 2,4 раза, в 1,9 раз ($p < 0,05$) и в 3,1 раза соответственно. В митохондриях непораженной опухолью ткани кишки отмечали значимые различия в содержании AIF в зависимости от анатомического расположения: в сигмовидной кишке уровень данного фактора оказался в 1,9 ($p < 0,05$) и в 2,6 раза выше, чем в прямой и восходящем отделе ободочной кишки. При этом у женщин значимых различия в уровне AIF в митохондриях условно непораженных тканей не выявлено. В митохондриях клеток опухоли у женщин содержание AIF было выше, чем в условно интактных тканях: в опухоли прямой кишки в 2,1 раза, в опухоли сигмовидной кишки в 4,4 раза, в опухоли восходящего отдела ободочной кишки в 1,7 раза ($p < 0,05$). Установлены значимые различия в содержании AIF у мужчин и женщин и в митохондриях клеток опухолевых образцов: в опухоли прямой кишки и восходящего отдела ободочной кишки у женщин уровень AIF был значимо выше, чем у мужчин от 1,3 раза ($p < 0,05$) и в 2,4 раза.

Заключение. У больных колоректальным раком в митохондриях опухолей возрастает содержание AIF, которое можно рассматривать как механизм стимулирования пролиферативной активности опухоли за счет своей NADH/NADPH оксидазной функции, способствующей выживанию злокачественных клеток.

Ключевые слова: митохондрии, колоректальный рак, мужчины, женщины, AIF, ткань опухоли, ткань кишки

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Адамян А. О., Колесников Е. Н., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В. Содержание апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 14-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>, <https://elibrary.ru/jqcjhr>

Для корреспонденции: 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
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63
E-mail: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Получено от всех пациентов подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол № 1 этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации утвержден 30.01.2023 г.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

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

Статья поступила в редакцию 11.11.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Адамян А. О., Колесников Е. Н., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В., 2025

Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients

O. I. Kit¹, E. M. Frantsiyants¹, S. A. Ilchenko¹, V. A. Bandovkina¹, I. V. Neskubina^{1✉}, A. I. Shikhlyarova¹, Yu. A. Petrova¹, A. A. Vereskunova², A. O. Adamyan², E. N. Kolesnikov¹, G. G. Beloshapkina¹, A. Yu. Arakelova¹, U. M. Gaziev¹, S. V. Sanamyants¹

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

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

✉ neskubina.irina@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To investigate the level of protein AIF in the mitochondria of tumor cells and visually unchanged tissues of the colon in male and female patients with colorectal cancer.

Materials and methods. The study included results, obtained from 132 patients with stage T2-3N0M0 colon cancer, comprising 52 women and 80 men. Mitochondria were isolated from human colon and tumor tissue cells using differential centrifugation in a high-speed refrigerated centrifuge. The concentration of protein AIF (pg/mg protein) in mitochondria was determined using ELISA «Human AIF Elisa Kit» (Cloud-CloneCorp., China).

Results. It was established that in males, the AIF level in the mitochondria of rectal, sigmoid colon and ascending colon tumor cells was 2.4 times, 1.9 times ($p < 0.05$) and 3.1 times higher, respectively, than in the mitochondria of the corresponding tissues not affected by the tumor. In the mitochondria of the intestinal tissue not affected by the tumor, significant differences in the AIF content were observed, with levels varying depending on the anatomical location. In the sigmoid colon, the level of this factor was found to be 1.9 ($p < 0.05$) and 2.6 times higher than in the rectum and ascending colon, respectively. Concurrently, no notable discrepancies in the AIF concentration within the mitochondria of conditionally unimpaired tissues were observed in the female subjects. The AIF content was found to be higher in the mitochondria of tumor cells in women than in conditionally intact tissues. Specifically, it was observed to be 2.1 times higher in rectal tumors, 4.4 times higher in sigmoid colon tumors and 1.7 times ($p < 0.05$) higher in ascending colon tumors. Significant discrepancies in the AIF content between men and women, as well as between the mitochondria of tumor sample cells, were identified. In the rectal and ascending colon tumor, the AIF level in women was found to be markedly elevated in comparison to men, exhibiting a ratio of 1.3 ($p < 0.05$) and 2.4, respectively.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, the content of AIF in tumor mitochondria is observed to increase. This can be considered to represent stimulation mechanism of tumor proliferative activity due to its NADH/NADPH oxidase function, which promotes the survival of malignant cells.

Keywords: mitochondria, colorectal cancer, males, females, AIF, tumor tissue, intestinal tissue

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Ilchenko S. A., Bandovkina V. A., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Petrova Yu. A., Vereskunova A. A., Adamyan A. O., Kolesnikov E. N., Beloshapkina G. G., Arakelova A. Yu., Gaziev U. M., Sanamyants S. V. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 14-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>, <https://elibrary.ru/jqcjhr>

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688
ResearcherID: AAG-8731-2019
Scopus Author ID: 6507509066

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Signed informed consent was received from all patients for the removal and transfer of biological material for scientific research, government assignments for socially and socially useful purposes. Protocol No. 1 of the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Oncology was approved on 01/30/2023

Funding: this work was not funded

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

The article was submitted 11.11.2024; approved after reviewing 18.04.2025; accepted for publication 12.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – это злокачественная опухоль из железистых эпителиальных клеток толстой кишки; является третьим наиболее часто диагностируемым раком и занимает второе место по уровню смертности в мире [1–4]. КРР – генетически гетерогенное заболевание, которое включает в себя различные молекулярные пути образования и метастазирования опухолей [5].

Митохондрии жизненно важны для производства энергии, клеточной сигнализации и метаболического гомеостаза. Вместе с тем, митохондрии влияют на такие процессы, как клеточная дифференцировка и пролиферация. В злокачественных клетках митохондриальные функции претерпевают трансформацию, что способствует быстрой пролиферации, выживаемости и устойчивости к гибели неоплазмы [6]. При развитии КРР выявлена митохондриальная дисфункция и мутации в гене супрессора опухолей *TP53*, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, митохондриального дыхания, клеточного метаболизма и дисбалансу между выживаемостью и гибелью клеток [7, 8]. Злокачественные клетки обладают метаболической гибкостью, используя и регулируя цикл трикарбоновых кислот не только для выживания и пролиферации, но и для уклонения от иммунного «надзора» и подавления цитотоксической функции иммунных клеток [6].

Клеточный белок AIF первоначально был идентифицирован как растворимый фрагмент 57 кДа, который во время апоптоза высвобождается из митохондрий и транслоцируется в ядро независимым от каспазы образом, вызывая каспазо-независимую конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК [9].

В настоящее время признано, что в физиологических условиях AIF играет жизненно важную роль в митохондриальной биоэнергетике, поскольку поддерживает нормальное окислительное фосфорилирование клетки, оказывая влияние на множественные катаболические и анаболические пути, а также на эпигенетические процессы, которые зависят от митохондриальных метаболитов [9]. Было установлено, что оксидоредуктазная активность AIF придает злокачественным клеткам устойчивость к окислительному стрессу и поддерживает их трансформационный статус [10, 11]. Несомненно, имеющиеся данные о роли AIF в митохондриальном метаболизме при развитии злокачественного

процесса, как в эксперименте, так и в клинике указывают на важную роль данного фактора [12]. Однако, на сегодняшний день недостаточно данных о функциональных особенностях AIF при онкологических заболеваниях человека, в частности в митохондриях клеток тканей при колоректальном раке.

Цель исследования: исследовать уровень белка AIF в митохондриях клеток опухоли и визуально неизмененных тканей отделов толстой кишки у больных колоректальным раком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты, полученные от 132 больных раком толстой кишки T2-3N0M0, из них 52 женщины и 80 мужчин. Средний возраст составил 66 (58–73) лет, 68 (51,5 %) человек находились в возрасте старше 65 лет, 64 (48,5) человека в возрасте до 65 лет. Раком сигмовидной кишки страдали 46 (34,8 %) больных из них 19 женщин, раком прямой кишки – 44 (33,7 %) больных, из них 18 женщин и раком восходящего отдела ободочной кишки – 42 (31,5 %) больной, из них 15 женщин. Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из больных до операции не получал неоадьювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % больных. Все больные были прооперированы. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Получено от всех пациентов подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол № 1 этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации утвержден 30.01.2023 г.

Во время операции – после лапаротомии, выполняли мобилизацию пораженного опухолью участка толстой кишки с перевязкой и пересечением питающих кровеносных сосудов, далее производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа (в объеме правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, резекция прямой кишки) с удалением злокачественной опухоли у больного. Часть

опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в холодную стерильную среду выделения, содержащую 0,22 М маннитола, 0,3 М сахарозы, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Дальнейший ход операции завершался восстановительным этапом с наложением межкишечного анастомоза, дренированием брюшной полости и ушиванием лапаротомной раны.

Митохондрии из клеток тканей опухоли и кишки выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA по методу Егоровой М. В., и Афанасьева С. А. 2011; Гуреев А. П., Кокина А. В., 2015 [13, 14]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тefлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин. при скорости 1000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляли при 20000 g, 20 мин., температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т. п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколлa. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколлa, центрифугировали 15 мин. при 21000 g, после этого наблюдали разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую «промывку» митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин. при 15000 g, температура 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при –80 °С. Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [13]. Методом ИФА определяли концентрации: AIF (пг/мг белка) (Cloud-CloneCorp., China), белка – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Распределение нормальности оценивали с помощью

критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявили статистически значимые различия в уровне фактора AIF как в опухолевой ткани, так и в интактной, в зависимости от пола. Так, у женщин в митохондриях клеток ткани прямой кишки и восходящего отдела ободочной кишки концентрация AIF превышала значения в аналогичных образцах у мужчин в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 2,4 раза соответственно (табл. 1). Только в митохондриях клеток ткани сигмовидной кишки у мужчин содержание AIF было выше, чем у женщин в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ содержания AIF в митохондриях клеток опухоли показал статистически значимо более высокий уровень исследуемого фактора по сравнению со значениями в митохондриях соответствующей ткани. Так, у мужчин в митохондриальных образцах опухоли прямой кишки, сигмовидной кишки и восходящего отдела ободочной кишки уровень AIF был статистически значимо выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, не пораженных опухолью в 2,4 раза, в 1,9 раз ($p < 0,05$) и в 3,1 раза соответственно (табл. 1). Самый высокий показатель AIF у мужчин выявлен в митохондриях опухоли сигмовидной кишки – превышал соответствующий уровень в митохондриях опухоли прямой и ободочной кишки в среднем в 1,6 раза. При этом в митохондриях не пораженной опухолью ткани также отмечали значимые различия в содержании AIF в зависимости от анатомического расположения: в сигмовидной кишке уровень данного фактора оказался в 1,9 ($p < 0,05$) и в 2,6 раза выше, чем в прямой и восходящем отделе ободочной кишки.

У женщин, больных КРР, не выявлены значимые различия в уровне AIF в митохондриях условно непораженных тканей, при этом в митохондриях клеток опухоли содержание данного фактора было статистически значимо выше, чем в условно интактных тканях: в опухоли прямой кишки в 2,1 раза, в опухоли

сигмовидной кишки в 4,4 раза, в опухоли восходящего отдела ободочной кишки в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Были выявлены статистически значимые различия в содержании AIF у мужчин и женщин и в митохондриях клеток опухолевых образцов: в опухоли прямой кишки и восходящего отдела ободочной кишки у женщин уровень AIF был значимо выше, чем у мужчин, в 1,3 ($p < 0,05$) и в 2,4 раза. В митохондриях клеток опухоли сигмовидной кишки значимые половые отличия не обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Имеются научные исследования ряда активных веществ, стимулирующих гибель злокачественных клеток, как в клеточных линиях, так и в опухолях у пациентов путем воздействия на факторы апоптоза, в том числе и на AIF [2, 3, 15]. Эти исследования актуальны и перспективны, поскольку ограничение неконтролируемого роста злокачественных клеток и индуцирование в них апоптоза было бы перспективным направлением в борьбе со злокачественными опухолями. Однако существует проблема снижения ожидаемого процента положительного эффекта различных таргетных противоопухолевых препаратов, которая может быть объяснена полифункциональностью выбранных мишеней. Так, в до-

полнение к участию в сигнальном пути апоптоза клеток, AIF играет ключевую роль в поддержании митохондриального гомеостаза, является важным фактором поддержания функциональной целостности митохондриальной дыхательной цепи, участвует в регуляции окислительно-восстановительного состояния клеток, регулируя активность NADF-гидроксидазы для влияния на уровни активных форм кислорода (АФК) [9, 16].

В нашем исследовании было выявлено, казалось бы, парадоксальное (учитывая его проапоптотические свойства) повышение уровня AIF во всех образцах митохондрий опухоли КРР по сравнению с условно интактной кишкой как у мужчин, так и у женщин. Существует еще ряд работ, в которых также описывается повышенное содержание AIF при раке яичников, предстательной железы, гемобластозах [17–19].

Объяснить выявленный парадокс сверхэкспрессии AIF в митохондриальных образцах опухоли при КРР можно полифункциональностью данного фактора, так как AIF позволяет митохондриям осуществлять регулирование выживаемости клеток за счет баланса между проапоптотическими и энергетическими путями [16]. Злокачественные клетки перепрограммируют свой метаболизм для поддержки повышенных биосинтетических и энергетических

Таблица 1. Содержание AIF в митохондриях клеток ткани толстой кишки мужчин и женщин (пг/мг белка)

Образцы	Мужчины	Женщины
Ткань прямой кишки		
Интактная	237,7 ± 14,1	381,4 ± 30,9 $p^2 = 0,0000$
Опухоль	559,3 ± 36,9 $p^1 = 0,0000$	817,7 ± 49,9 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0001$
Ткань сигмовидной кишки		
Интактная	451,5 ± 20,8	247,8 ± 16,6 $p^2 = 0,0000$
Опухоль	859,3 ± 57,9 $p^1 = 0,0000$	1087,1 ± 69,9 $p^1 = 0,0000$
Ткань восходящего отдела ободочной кишки		
Интактная	176,8 ± 8,9	426,4 ± 39,1 $p^2 = 0,0000$
Опухоль	541,4 ± 30,2 $p^1 = 0,0000$	716,4 ± 85,3 $p^1 = 0,0044$ $p^2 = 0,0247$

Примечание: статистически значимые различия по отношению к: p^1 – показателю в соответствующей ткани по линии резекции; p^2 – показателю у мужчин

потребностей, необходимых для их роста и подвижности, а AIF сверхэкспрессируется для поддержания клеточной энергии и метаболизма гомеостаза.

Для того, чтобы AIF выполнил апоптотическую функцию, он должен быть расщеплен на растворимый апоптотический белок с массой 57 кДа в митохондриях и транслоцироваться через митохондриальную мембрану к ядру. Высвобождение факторов апоптоза в митохондриях обусловлено потерей митохондриальной функции, что тесно связано с увеличением проницаемости митохондриальных мембран и деполяризацией мембранного потенциала [20]. При этом высвобождение AIF из митохондрий в направлении ядра для инициации апоптоза регулируется многими факторами [21, 22]. В частности, исследования на примере рака молочной железы показали, что P21-активированная киназа 5 (PAK5), которая является онкогенным белком и сверхэкспрессируется при множественных видах рака и способствует прогрессированию опухоли [23, 24], может предотвращать высвобождение AIF из митохондрий за счет снижения проницаемости митохондриальных мембран и увеличения мембранного потенциала и ингибировать апоптоз

путем фосфорилирования AIF. Этот факт свидетельствует о том, что в злокачественных клетках смещается баланс функциональных активностей AIF с проапоптотических к преобладанию энергетических, в результате чего AIF локализуется на внутренней мембране митохондрий и выполняет функцию оксидоредуктазы [25]. Было показано, что истощение AIF в опухолевых клетках приводит к метаболическому перепрограммированию, ингибированию пролиферации клеток и роста опухоли, элиминации раковых стволовых клеток, изменению воспаления в опухолевом микроокружении и индукции дифференцировки злокачественных клеток в нормальные клетки [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных колоректальным раком в митохондриях опухолей возрастает содержание AIF, которое можно рассматривать как механизм стимулирования пролиферативной активности опухоли за счет своей NADH/NADPH оксидазной функции, способствующей выживанию злокачественных клеток.

Список источников

1. Jiang C, Zhou Q, Yi K, Yuan Y, Xie X. Colorectal cancer initiation: Understanding early-stage disease for intervention. *Cancer Lett.* 2024 May 1;589:216831. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216831>
2. Seo HW, No H, Cheon HJ, Kim JK. Sappanchalcone, a flavonoid isolated from *Caesalpinia sappan* L., induces caspase-dependent and AIF-dependent apoptosis in human colon cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2020 Aug 25;327:109185. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109185>
3. Hba S, Ghaddar S, Wahnou H, Pinon A, El Kebbab R, Pouget C, et al. Natural Chalcones and Derivatives in Colon Cancer: Pre-Clinical Challenges and the Promise of Chalcone-Based Nanoparticles. *Pharmaceutics.* 2023 Dec 1;15(12):2718. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122718>
4. Jiang C, Zhou Q, Yi K, Yuan Y, Xie X. Colorectal cancer initiation: Understanding early-stage disease for intervention. *Cancer Lett.* 2024 May 1;589:216831. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216831>
5. Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani HR, Abedi H, Sabour D. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments. *Cancer Metastasis Rev.* 2024 Jun;43(2):729–753. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10158-3>
6. Zhang Y, Yan H, Wei Y, Wei X. Decoding mitochondria's role in immunity and cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2024 Jul;1879(4):189107. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189107>
7. Prasad N, Sharma JR, Yadav UCS. Induction of growth cessation by acacetin via β -catenin pathway and apoptosis by apoptosis inducing factor activation in colorectal carcinoma cells. *Mol Biol Rep.* 2020 Feb;47(2):987–1001. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05191-x>
8. Lin C, Chen X, Qiu H, Li B, Guo M. The Activation of the Tumor Suppressor Protein p53 by Acriflavine Leads to Mitochondrial Dysfunction and Improves the Radiosensitivity of Colon Cancer Cells. *J Immunol Res.* 2022;2022:1328542. <https://doi.org/10.1155/2022/1328542>
9. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>

10. Shen SM, Guo M, Xiong Z, Yu Y, Zhao XY, Zhang FF, et al. AIF inhibits tumor metastasis by protecting PTEN from oxidation. *EMBO Rep.* 2015 Nov;16(11):1563–1580. <https://doi.org/10.15252/embr.201540536>
11. Sevrioukova IF. Apoptosis-inducing factor: structure, function, and redox regulation. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Jun 15;14(12):2545–2579. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3445>
12. Kit OI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Shikhlyarova AI, Przhedetskiy YV, et al. Influence of standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma on AIF levels in mitochondria in cells of the heart and other somatic organs in female mice. *Cardiometry.* 2021;(18):113–120. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.113120>
13. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22–28. EDN: NNHOZX
14. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация.* 2015;4:61–65. EDN: VWNFBH
15. Lkhagvasuren K, Kim JK. Ziyuglycoside II induces caspases-dependent and caspases-independent apoptosis in human colon cancer cells. *Toxicol In Vitro.* 2019 Sep;59:255–262. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.028>
16. Zong L, Liang Z. Apoptosis-inducing factor: a mitochondrial protein associated with metabolic diseases-a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2023 Jun 30;13(3):609–622. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-123>
17. Lewis EM, Wilkinson AS, Jackson JS, Mehra R, Varambally S, Chinnaiyan AM, et al. The enzymatic activity of apoptosis-inducing factor supports energy metabolism benefiting the growth and invasiveness of advanced prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2012 Dec 21;287(52):43862–43875. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.407650>
18. Ademoni-Elisha L, Nakdimon I, Shteinfefer A, Prezma T, Arif T, Arbel N, et al. Novel Biomarker Proteins in Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on Diagnosis, Prognosis and Treatment. *PLoS One.* 2016;11(4):e0148500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148500>
19. Shoshan-Barmatz V, Arif T, Shteinfefer-Kuzmine A. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer. *Apoptosis.* 2023 Jun;28(5-6):730–753. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01835-3>
20. Xing Y, Li Y, Hu B, Han F, Zhao X, Zhang H, et al. PAK5-mediated AIF phosphorylation inhibits its nuclear translocation and promotes breast cancer tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(5):1315–1327. <https://doi.org/10.7150/ijbs.58102>
21. Kadam A, Mehta D, Jubin T, Mansuri MS, Begum R. Apoptosis inducing factor: Cellular protective function in Dictyostelium discoideum. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2020 Jun 1;1861(5-6):148158. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2020.148158>
22. Lin SC, Chu PY, Liao WT, Wu MY, Tsui KH, Lin LT, et al. Glycyrrhizic acid induces human MDA-MB-231 breast cancer cell death and autophagy via the ROS-mitochondrial pathway. *Oncol Rep.* 2018 Feb;39(2):703–710. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6123>
23. Aburatani T, Inokuchi M, Takagi Y, Ishikawa T, Okuno K, Gokita K, et al. High expression of P21-activated kinase 5 protein is associated with poor survival in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2017 Jul;14(1):404–410. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6115>
24. Li YK, Zou J, Ye DM, Zeng Y, Chen CY, Luo GF, et al. Human p21-activated kinase 5 (PAK5) expression and potential mechanisms in relevant cancers: Basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics. *Life Sci.* 2020 Jan 15;241:117113. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117113>
25. Xing Y, Li Y, Hu B, Han F, Zhao X, Zhang H, et al. PAK5-mediated AIF phosphorylation inhibits its nuclear translocation and promotes breast cancer tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(5):1315–1327. <https://doi.org/10.7150/ijbs.58102>
26. Shoshan-Barmatz V, Arif T, Shteinfefer-Kuzmine A. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer. *Apoptosis.* 2023 Jun;28(5-6):730–753. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01835-3>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3661-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

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

Ильченко Сергей Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986

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

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

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

Петрова Юлия Александровна – 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/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Верескунова Александра Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>

Адамян Алла Оганесовна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Белошапкина Галина Григорьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0940-3575>

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2739-1307>, SPIN: 2942-3694, AuthorID: 1259008

Газиев Умар Мухмадович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6501-1147>, SPIN: 3483-9294, AuthorID: 960917

Санамянц Сергей Владимирович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство;
Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, анализ и интерпретация данных;
Ильченко С. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Бандовкина В. А. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
Нескубина И. В. – итоговые выводы;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Петрова Ю. А. – техническое редактирование;
Верескунова А. А. – оформление библиографии;
Адамян А. О. – техническое редактирование;
Колесников Е. Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Белошапкина Г. Г. – оформление библиографии;
Аракелова А. Ю. – доработка текста;
Газиев У. М. – доработка текста;
Санамянц С. В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Вирусные инфекции у онкологических больных на этапах противоопухолевого лечения

Т. А. Зыкова¹, Д. А. Розенко¹, Н. Н. Попова^{1,2✉}, Е. А. Соловова¹, Ю. Ю. Козель¹, А. В. Шульга¹

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ случаев проявления вирусной инфекции у онкологических пациентов на этапах противоопухолевой терапии.

Пациенты и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 50 больных с признаками острой дыхательной недостаточности (I–III ст.), госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации в 2017–2020 гг. Из них 34 ребенка и 16 взрослых. Исследовали мокроту, трахеобронхиальный аспират, кровь на наличие вирусных агентов.

Результаты. Вирусная инфекция была подтверждена у 35 (70 %) больных. При проведении химиотерапии (ХТ) она развивалась чаще, чем в раннем послеоперационном периоде (72,2 % vs 64,3 %, $p > 0,05$), однако это положение справедливо лишь для общей группы больных. Среди детей вирусная инфекция была диагностирована только у пациентов, которым проводилась ХТ (71,9 % получавших ХТ, $p = 0,098$, $F = 0,13$), а у взрослых одинаково часто (по 75 %) как в результате проводимой ХТ, так и после хирургического вмешательства. При раке легкого вирусная инфекция была подтверждена у 7 (100 %) больных, злокачественных новообразований малого таза – у 7 (63,6 %), костей, соединительной и мягких тканей – у 6 (66,7 %), гемобластомами – у 3 (75 %), опухолях центральной нервной системы – у 5 (71,4 %) больных. Герпесвирусная инфекция (ГВИ) была подтверждена у 15 (42,9 % от числа инфицированных), респираторно-вирусная (РВИ) – у 13 (37,1 %), а их сочетание – у 7 (20 %) больных. В целом можно отметить некоторое преобладание ГВИ над РВИ (22/62,9 % против 20/57,1 %, $p > 0,05$). Микст-инфекция с сочетанием от двух до четырех возбудителей и моноинфекция развивались одинаково часто: у 18 (51,4 %) и 17 (48,6 %) больных соответственно.

Заключение. Осложнения инфекционного характера являются важной составляющей современного противоопухолевого лечения. В этой связи необходимо проводить мониторинг спектра вирусных инфекций у онкологических пациентов с признаками развития респираторной дисфункции на этапах проведения противоопухолевой терапии. Правильная оценка ситуации позволит избежать развития критических последствий, сократить сроки госпитализации, улучшить течение и прогноз онкологического заболевания.

Ключевые слова: вирусная инфекция, респираторные осложнения, противоопухолевая терапия, дыхательная недостаточность

Для цитирования: Зыкова Т. А., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Соловова Е. А., Козель Ю. Ю., Шульга А. В. Вирусные инфекции у онкологических больных на этапах противоопухолевого лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 22-31. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-3>, <https://elibrary.ru/kxayrc>

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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование проведено с разрешения Комитета по Этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 19 от 22.11.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Статья поступила в редакцию 13.12.2024; одобрена после рецензирования 14.04.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Зыкова Т. А., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Соловова Е. А., Козель Ю. Ю., Шульга А. В., 2025

Viral infections in cancer patients at the stages of antitumor treatment

T. A. Zykova¹, D. A. Rozenko¹, N. N. Popova^{1,2✉}, E. A. Solovova¹, Yu. Yu. Kozel¹, A. V. Shulga¹

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze cases of viral infection in cancer patients at the stages of antitumor therapy.

Patients and methods. We conducted a retrospective analysis of the medical histories of 50 patients with acute respiratory failure (I–III st.), hospitalized in the Department of anesthesiology and intensive care in 2017–2020. Of these, 34 are children and 16 are adults. Sputum, tracheobronchial aspirate, and blood were examined for the presence of viral agents.

Results. Viral infection was confirmed in 35 (70 %) patients. During CT, it developed more often than in the early postoperative period (72.2 % vs 64.3 %, $p > 0.05$), but this situation is true only for the general group of patients. In children, viral infection was diagnosed only on CT (71.9 % of those receiving CT, $p = 0.098$, $F = 0.13$), and in adults it was equally common (75 % each), both during CT and after surgery. In lung cancer, viral infection was confirmed in 7 (100 %), pelvic fever in 7 (63.6 %), bones, connective and soft tissues in 6 (66.7 %), hemoblastoses in 3 (75 %), central nervous system tumors in 5 (71.4 %) patients. Herpesvirus infection (HVI) was confirmed in 15 (42.9 % of the infected), respiratory viral infection (RVI) in 13 (37.1 %), and their combination in 7 (20 %) patients. In general, we note a slight predominance of HVI over RVI (22/62.9 % vs. 20/57.1 %, $p > 0.05$). Mixed infection with a combination of two to four pathogens and mono-infection developed equally frequently: in 18 (51.4 %) and 17 (48.6 %) patients, respectively.

Conclusions. Infectious complications are an important component of modern antitumor treatment. Therefore, it is necessary to monitor the spectrum of viral infections in cancer patients with signs of respiratory dysfunction at the stages of antitumor therapy. Proper assessment of the situation will help to avoid the development of critical consequences, reduce the time of hospitalization, and improve the course and prognosis of cancer.

Keywords: viral infection, respiratory complications, antitumor therapy, respiratory failure

For citation: Zykova T. A., Rozenko D. A., Popova N. N., Solovova E. A., Kozel Yu. Yu., Shulga A. V. Viral infections in cancer patients at the stages of antitumor treatment. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 22-31. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-3>, <https://elibrary.ru/kxayrc>

For correspondence: Natalia N. Popova – Cand. Sci. (Med.), MD, anesthesiologist and resuscitator at the Anesthesiology and Resuscitation Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; Assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. Informed consent was received from all participants of the study. The study was conducted with the permission of the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 19 dated 11/22/2021). Informed consent was obtained from all participants in the study.

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

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

The article was submitted 13.12.2024; approved after reviewing 14.04.2025; accepted for publication 12.05.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день успехи диагностики и терапии злокачественных новообразований имеют существенные результаты. В то же время применение стандартных подходов лечения не всегда приводит к ожидаемому эффекту, что служит предпосылкой для разработки персонифицированных подходов к терапии онкологических пациентов [1]. При этом следует учитывать роль осложнений, возникающих на фоне проведения противоопухолевого лечения, которые не только ухудшают качество жизни больных и провоцируют их отказ от проведения плановой терапии, но и вызывают серьезные функциональные нарушения организма, вплоть до жизнеугрожающих состояний, требующих своевременных и неотложных мероприятий [2]. В этой связи следует обратить особое внимание на изучение факторов риска развития негативных последствий при проведении комплексного противоопухолевого лечения. Известно, что онкологические больные составляют наиболее уязвимую группу и чаще других людей подвержены различным осложнениям, в том числе инфекционного характера [3]. Это связано с тем, что дефект иммунной системы спровоцирован развитием самой опухоли и более глубокими функциональными изменениями организма больного вследствие применения агрессивных курсов химиолучевой терапии, кортикостероидов и антимикробного лечения, а также обусловлен проведением расширенных и комбинированных хирургических вмешательств [4]. По данным Егорова А. Ю. (2019), инфекционные осложнения в 39–43 % случаев являются причиной смерти онкологических больных [5]. При этом смертность от респираторных осложнений достигает 27 % [6, 7].

В возникновении респираторных осложнений у этих больных участвуют многие вирусные агенты, такие как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный, аденовирус, риновирус, коронавирус, метапневмовирус и бокавирус человека [6–10]. С наибольшей частотой (60 %) диагностируется респираторно-синцитиальный (РС), вирус гриппа и риновирус [6]. Реже встречаются вирусы парагриппа, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы: частота их выявления у заболевших колеблется от 2 % до 10 % [6, 7]. Другие хорошо известные патогены, такие как цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1, 2), вирус герпеса чело-

века 6 типа (ВГЧ6), также часто вызывают серьезные заболевания у онкологических больных, но не относятся к истинно респираторным. ЦМВ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток встречался у 29 % больных, причем у 26,5 % вместе с РС, и, если пневмония при ЦМВ-моноинфекции развивалась у 31 %, то при коинфекции с РС в 2 раза чаще – у 68 % больных [11].

В данном контексте необходимо учитывать тот факт, что основная опасность респираторных вирусов заключается в их способности провоцировать развитие пневмонии и вторичных бактериальных осложнений. По данным Katsurada N. (2016), в исследовании пациентов старше 65 лет с диагнозом пневмония вирусные патогены были выявлены в 23 % случаев, при этом риновирусы (9,9 %) являлись наиболее частой причиной пневмонии, РС вирус был выявлен в 4,1 % случаев, вирусы гриппа в 3,9 % случаев [12]. Метааналитический обзор пациентов с пневмонией разных возрастных групп, проведенный в 2017 г. корейскими исследователями, показал, что триггером генерализованной бактериальной инфекции могут быть любые из представителей респираторных вирусов [13].

Следует подчеркнуть, что респираторные инфекции у пациентов с отягощенным преморбидным фоном, в том числе у онкологических больных с вторичным иммунодефицитом, мало предсказуемы и не всегда имеют благоприятный прогноз [5]. Как правило, вирус, проникая в слизистую оболочку дыхательных путей, оказывает цитопатическое действие на эпителиальные клетки, что приводит к полнокровию микроциркуляторного русла, отеку слизистого слоя, повышению проницаемости сосудов и переизбыточной выработке интерферона. Данные патологические изменения являются пусковым моментом стимуляции транзитной микробиоты, когда имеет место разрушение мембран эпителиальных клеток и высвобождение фосфолипидов с активацией процессов метаболизма арахидоновой кислоты. Происходит усиленная выработка брадикинина, лейкотриенов, повышается активность цитокинов и нейтрофилов. Усугубляет вторичное микробное поражение адгезия нескольких патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке дыхательных путей, которая происходит в результате снижения в мукоцеллюлярном секрете концентрации иммуноглобулина А, лактоферрина, интерферона и лизоцима. В совокупности происходит снижение противовирусной

и антибактериальной активности с неконтролируемым воспалением, нарушением вентиляции и развитием гипоксии [14]. В результате повреждение респираторного эпителия и микроциркуляторного русла ведет к стремительному развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что фактически становится причиной гибели каждого третьего больного [15].

Весьма очевидно, что вирусы являются причиной развития цепи патологических трансформаций, которые в дальнейшем способны привести к развитию тяжелых системных осложнений. При этом полномасштабное поражение от вирусной инфекции оценить практически невозможно, поскольку данные статистики смертности от пневмоний бактериального характера фактически не учитывают роль вирусного этиологического аспекта в качестве провокатора развития вторичной инфекции [14].

Ежегодно увеличивается количество исследований, посвященных проблеме бактериальной инфекции в различных группах пациентов с многообразием патологических состояний, мер профилактики и лечения [14]. Вместе с тем практически нет публикаций о проблеме развития и течения вирусных инфекций у онкологических пациентов на этапах противоопухолевого лечения.

Цель исследования: провести анализ случаев проявления вирусной инфекции у онкологических пациентов на этапах противоопухолевой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено при согласии пациентов или их представителей на обработку персональной информации и использование полученного биологического материала для научных целей (протокол № 19 от 22.11.2021 г.). Проведен ретроспективный анализ историй болезни 50 больных с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (I–III ст.), госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (АРО) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2017–2020 гг. Из них 34 ребенка в возрасте $7,0 \pm 5,7$ лет и 16 взрослых в возрасте $61 \pm 15,3$ года. Наиболее представленными были злокачественные новообразования (ЗНО) малого таза и брюшинного пространства – 11 (22 %), костей, соединительной и мягких тканей – 9 (18 %), легких – 7 (14 %), центральной нервной системы

(ЦНС) – 7 (14 %), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 6 (12 %), гемобластозы – 4 (8 %). Остальные нозологии представлены в единичных случаях.

В раннем послеоперационном периоде находилось – 14 (28 %), лучевую терапию получали 2 (4 %), химиотерапию (ХТ) – 34 (68 %) больных. Степень тяжести критического состояния по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) у детей составила от 10 до 28, у взрослых от 18 до 26 баллов. Для определения степени ОДН учитывали показатели сатурации (SpO_2) и парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2). ОДН I ст. соответствовали показатели PaO_2 60–79 мм рт. ст. и SpO_2 90–94 %, II ст. – PaO_2 40–59 мм рт. ст. и SpO_2 75–89 %, III ст. – PaO_2 менее 40 мм рт. ст. и SpO_2 менее 75 %. Была проанализирована интенсивность исходных клинических симптомов: гипертермия (повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр), синдром интоксикации (общая слабость, тошнота, головная и мышечная боль, судороги). Для обнаружения инфекционного компонента исследовали мокроту, трахеобронхиальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, назофарингеальные мазки, кровь. Взятие биологических образцов осуществляли в первые часы госпитализации больных в АРО. Выделение вирусной РНК/ДНК выполняли с помощью комплекта «Рибо-преп» (ФБУН ЦИИИЭ). Качественное определение РНК вируса гриппа A/B (*Influenza virus A/B*) и гриппа B, респираторно-синцитиального вируса (РС, *hRSv*, *Orthopneumovirus hominis*), метапневмовируса (*hMpv*), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (*hPiV*), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1 (*hCov*), риновирусов (*hRv*), ДНК аденовирусов групп B, C и E (*hAdv*), бокавируса (*hBov*) и вируса простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ 1, 2) выполняли с помощью наборов реагентов «АмплиСенс® *Influenza virus A/B-FL*», «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® HSV I, II-FL». Количественное определение ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6 проводили с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6A/B-скрин-FL» (ФБУН ЦИИИЭ). При выявлении ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ6 в крови этиологически значимым считали количество более 2 Ig копий ДНК вируса/ 10^5 лейкоцитов, в нестерильных локусах – более 2000 копий ДНК вируса/мл. Расчет проводили в соответствии с инструкцией производителя. Также всем больным было проведено определение вирусоспецифических антител (АТ) классов М и G к ВПГ 1, 2, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ6 в сыворотке крови методом ИФА (АО «Вектор-Бест»).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10 (StatSoft, Inc.). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вирусная инфекция (ВИ) была подтверждена у 35 (70 %) больных. У больных при проведении ХТ она развивалась чаще, чем в раннем послеоперационном периоде (72,2 % vs 64,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$), однако это положение справедливо лишь для общей группы больных. Среди детей ВИ была диагностирована только у пациентов, которым проводилась ХТ (71,9 % получавших ХТ, $p = 0,098$, $F = 0,13$), а у взрослых одинаково часто (по 75 %), как в результате проводимой ХТ, так и после хирургического вмешательства. При раке легкого ВИ была подтверждена у 7 (100 %) больных, ЗНО малого таза – у 7 (63,6 %), костей, соединительной и мягких тканей – у 6 (66,7 %), гемобластозами – у 3 (75 %), опухолями ЦНС – у 5 (71,4 %) больных. Реже всего ВИ была определена у больных злокачественными новообразованиями ЖКТ – у 2 (33,3 %). Герпесвирусная инфекция (ГВИ) была подтверждена у 15 (42,9 % от числа инфицированных), респираторно-вирусная (РВИ) – у 13 (37,1 %), а их сочетание – у 7 (20 %) больных. В целом можно отметить некоторое преобладание ГВИ над РВИ (22/62,9 % против 20/57,1 %, раз-

личия не были статистически значимыми, $p > 0,05$). Микст-инфекция с сочетанием от двух до четырех возбудителей и моноинфекция развивались одинаково часто: у 18 (51,4 %) и 17 (48,6 %) больных соответственно. Случаи микст-инфицирования были представлены в следующих сочетаниях:

- ВПГ 1, 2 + ВЭБ + hRv (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + ВЭБ (2/18; 11,1 %);
- ВЭБ + ВГЧ6 (2/18; 11,1 %);
- ЦМВ + ВЭБ + ВГЧ6 (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + грипп В (1/18; 5,6 %);
- hRv + hCoV (HKU-1 / OC 42) (1/18; 5,6 %);
- hAdv + hRv (1/18; 5,6 %);
- ВЭБ + ВГЧ6 + hBv + hRv (1/18; 5,6 %);
- ВГЧ6 + hRv (3/18; 16,7 %);
- грипп А + hRSv (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + ВГЧ6 (1/18; 5,6 %);
- hRSv + hCoV (NL-63 / 229E) (1/18; 5,6 %);
- ВПГ 1, 2 + ЦМВ + ВЭБ + ВГЧ6 + hRv (1/18; 5,6 %);
- hBv + hRv (1/18; 5,6 %).

Респираторные вирусы циркулировали в популяции онкологических больных не только в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ с октября по март (61,9 %). Значительное число респираторных вирусов (31,8 %) было выявлено в период с апреля по сентябрь.

Закономерности распространения ВИ отличались у детей и взрослых. Вопреки ожиданиям, у детей они встречались несколько реже, чем у взрослых (23/67,6 % против 12/75 %, различия не

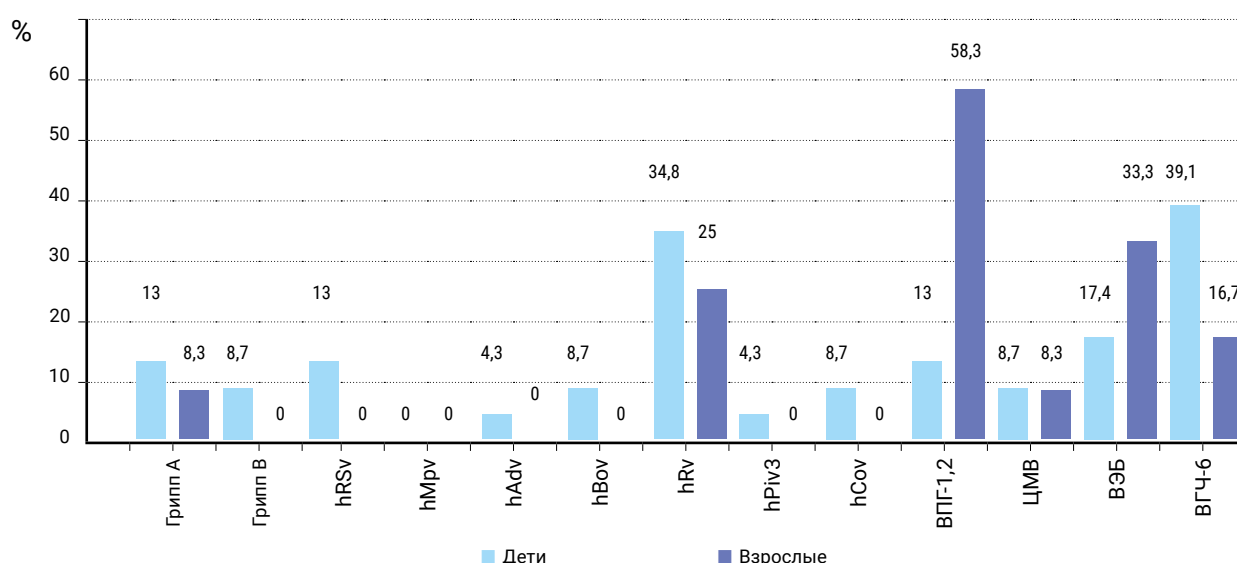


Рис. 1. Частота выявления вирусных инфекций у онкологических больных в зависимости от возраста

были статистически значимыми, $p > 0,05$). У детей преобладали респираторные вирусы (16/69,6 % против 12/52,2 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$) и микст-инфекции (14/60,9 % против 9/39,1 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$). Напротив, у взрослых чаще были обнаружены герпесвирусы (10/83,3 % против 4/33,3 %, $p = 0,018$, $F = 0,0257$) и моно-инфекции (8/66,7 % против 4/33,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$). Отличался и спектр возбудителей: у детей преобладали риновирусы (34,8 %) и ВГЧ6 (39,1 %), при этом спектр респираторных вирусов был достаточно широк (грипп А и В, РС, аденовирус, бокавирус, вирус парагриппа, сезонные коронавирусы). У взрослых также преобладал риновирус (25 %), но помимо него из группы респираторных был обнаружен только вирус гриппа А. Значительное преобладание было отмечено у вируса простого герпеса (58,3 %). Второй по частоте распространения ГВИ, и у детей (17,4 %), у взрослых (33,3 %) была инфекция, вызванная ВЭБ (рис. 1).

При сопоставлении лабораторных и клинических данных выявлены определенные тенденции возможного влияния ВИ на интенсивность развития патологических симптомов. Однако результаты не показали статистической значимости. Так, в общей популяции гипертермия (45,7 % с ВИ против 60 % без ВИ, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$) и интоксикация (65,7 % против 73,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$)

чаще были у больных без вирусной инфекции. Напротив, критическое снижение сатурации при ОДН III ст. (45,7 % против 33,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$), дыхательная недостаточность I–II ст. (94,3 % против 33,3 %, $p = 0,058$, $F = 0,087$, а у детей 100 % против 72,7 %, $p = 0,028$, $F = 0,202$) и пневмония (диагноз подтвержден при рентгенологическом исследовании легких) (20,0 % против 13,3 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$) чаще развивались у больных с ВИ (рис. 2). И если первые четыре параметра развивались однонаправленно у детей и взрослых, то пневмония у взрослых была диагностирована только в группе с ВИ (33,3 % против 0 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$), а у детей, напротив, в группе с ВИ реже, чем без нее (13,0 % против 18,2 %, различия не были статистически значимыми, $p > 0,05$).

Помимо ДНК возбудителя, у 55,6 % больных были выявлены серологические маркеры острой ГВИ. Определение серологического статуса помогло определить, что у всех взрослых развивалась реактивация ГВИ на фоне предсуществующих иммуноглобулинов класса G. У детей было выявлено четыре случая первичной ГВИ, вызванной ВГЧ6. У двух больных она развивалась в виде первичной моноинфекции, еще у двух – на фоне активации другой ГВИ.

В качестве примера развития критического респираторного осложнения у онкологическо-

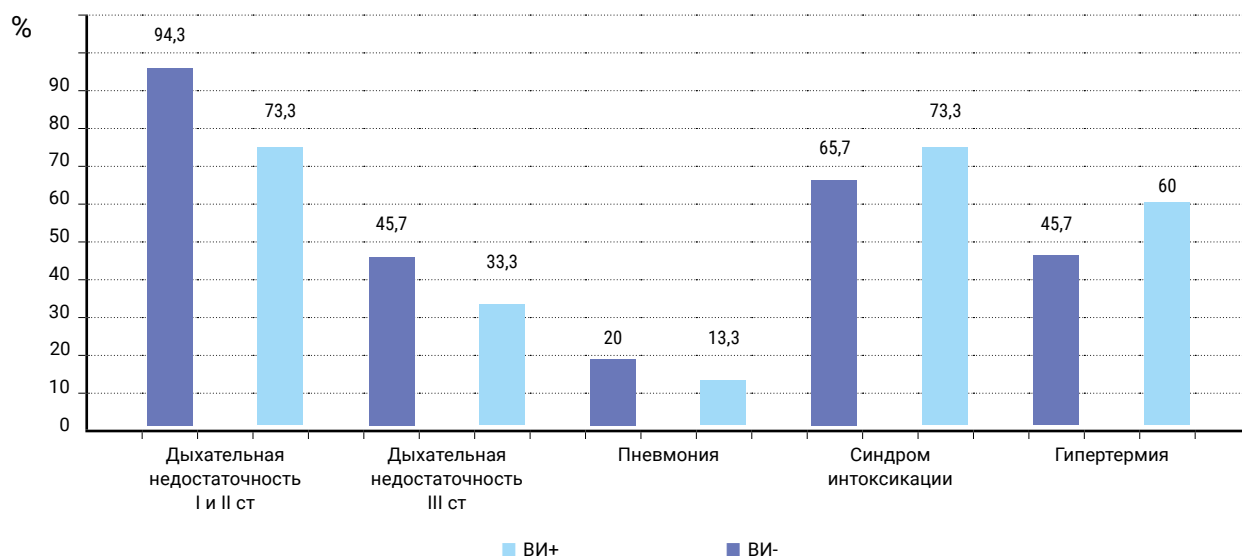


Рис. 2. Частота проявления клинических симптомов РВИ/осложнений в зависимости от наличия выявленных возбудителей у онкологических больных

го больного с вирусной микст-инфекцией приводим клинический случай. Больной К., 64 лет, обратился в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с жалобами на периодические подъемы температуры тела и кашель. Установлен диагноз: (С34.1) Центральный рак левого легкого с поражением долевого и левого главного бронха рТ4N2M0 stillb, кл.гр 2. Сопутствующий диагноз: ХОБЛ III стадии, тяжелая степень; ИБС, аритмический вариант, нарушения ритма по типу нормосистолической фибрилляции предсердий; ХСН IIA, ФК 2; Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 3. Больному проведена радикальная операция – пневмонэктомия слева. Лечение прошло без тяжелых хирургических и терапевтических осложнений. Однако после начала проведения химиотерапевтического лечения на четвертые сутки состояние больного резко ухудшилось, и с клинико-лабораторными признаками декомпенсированной дыхательной недостаточности больной был госпитализирован в отделение АРО. Диагностирован ОРДС единственного легкого на фоне прогрессирования фебрильной нейтропении. Основная клиническая симптоматика проявлялась дыхательной недостаточностью, гипоксемией и гемодинамической нестабильностью. При рентгенологическом исследовании выявлены участки консолидации с повышенной плотностью легочной ткани. В анализах газов артериальной крови зафиксировали гиперкапнический респираторный алкалоз, что демонстрировало значительные нарушения газообмена с неблагоприятным прогнозом. Одновременно, при лабораторном обследовании выявили: наличие лейкоцитоза до $23 \times 10^9/\text{л}$, на фоне существенного повышения маркеров системного воспаления в сыворотке крови – концентрация прокальцитонина – 2,1 нг/мл (норма – до 0,05), С-реактивный белок – 87,6 мг/л (норма 0–5), сывороточная концентрация IL-6 – 36 пг/мл (норма – до 7), а также повышение расчетных индексов интоксикации – лейкоцитарный индекс интоксикации – 5,8 у.е. (норма 1–1,6) и увеличение показателей нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения – 8,7 у.е. (норма 1–2,1), что интерпретировали как наличие эндогенной интоксикации средней степени тяжести, предположительно за счет присоединения бактериальных агентов. У пациента подтвержде-

на респираторно-вирусная микст-инфекция. При исследовании трахеобронхального аспирата обнаружены РНК риновируса, ДНК ВПГ 1, 2, ВЭБ в количестве 119 350 копий/мл. В крови выявлена ДНК ВЭБ и ВГЧ6 в количестве 1,9 и 2,1 Ig копий ДНК в пересчете на 10^5 лейкоцитов соответственно. Помимо этого, при проведении микробиологического исследования обнаружена *Klebsiella pneumoniae*. Интенсивное лечение больного проводилось в рамках стандартных мер терапии. Для респираторной поддержки использовали пролонгированную инвазивную вентиляцию легких. К сожалению, несмотря на неимоверные усилия, приложенные к спасению больного, избежать летального исхода не удалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекции являются одними из наиболее важных осложнений у онкологических больных и часто угрожают жизни пациентов. С одной стороны, прогресс терапевтических стратегий привел к увеличению выживаемости и выздоровления онкологических больных, с другой – широкое использование химиотерапии и иммуносупрессивной терапии еще больше увеличило инфекционный риск для этих пациентов. При этом вирусные инфекции органов дыхания часто остаются недооцененными, несмотря на тяжесть клинической картины и связанное с ней влияние на продолжительность госпитализации и частоту летальности. Еще печальней, что единого подхода к скринингу, диагностике и тактике клинического ведения таких пациентов нет.

Данное исследование позволило не только установить значительную частоту участия вирусных патогенов в формировании респираторных нарушений у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию, но и выявить некоторые отличия в распространении вирусных поражений органов дыхания у детей и взрослых. Так, вирусные инфекции чаще выявлялись у взрослых, чем у детей; у взрослых преобладали герпес-вирусы и моноинфекции, а у детей респираторные вирусы и микст-инфекции. Большую частоту выявления респираторных вирусов при осложнениях у детей можно объяснить широким распространением их бессимптомного носительства у детей (от 22,2 % до 40,9 %, в среднем 30,9 %), что было показано в нашем раннем исследовании [16]. В состоянии

иммуносупрессии, возникающей в результате как самого заболевания, так и проводимой противоопухолевой терапии, начальное поражение верхних дыхательных путей в присутствии вируса может прогрессировать в заболевание нижних дыхательных путей (НДП).

Так же, как и другие исследователи [6, 17], мы установили, что в группе респираторных вирусов наибольшее распространение у взрослых и детей получили риновирусы, а у детей еще и респираторной-синцитиальный вирус. В то же время данное исследование отличается от других работ более широким спектром изученных вирусных агентов, а значит дает более полное представление об их распространенности. Как правило, в исследование включали либо респираторные, либо герпес-вирусы, а из группы респираторных изучались только вирусы гриппа, РС и риновирусы.

В ходе исследования у 58,3 % взрослых в качестве этиологически значимого агента был выявлен ВПГ 1, 2 типов. В отделяемом НДП и крови ДНК ВПГ 1, 2 типов была обнаружена в 7,0 раз чаще, чем ЦМВ, в 1,8 раза чаще, чем ВЭБ и в 3,5 раза чаще, чем ВГЧ6 типа. Эти результаты коренным образом отличаются от данных, представленных Aisenberg G. M. и соавт., которые считают, что пневмония, вызванная ВПГ, редко регистрируется у пациентов с солидными опухолями, а клиническое значение вируса в образцах НДП остается неизвестным, поскольку, по мнению авторов, он может бессимптомно выделяться у 5 % взрослых [18]. При этом авторы показывают, что пациенты с доказанной ВПГ-пневмонией чаще находились на искусственной вентиляции легких (100 % против 40 %), имели более длительную продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (26 дней

против 12), а летальность среди пациентов, получавших противовирусную терапию, была ниже, чем среди не получавших (16 % против 30 %).

В данном контексте, при проведении противоопухолевой терапии необходимо учитывать возможность реактивации латентных вирусных инфекций в качестве фактора риска развития тяжелых респираторных осложнений. Наши практические усилия направлены на возможность обеспечения полноценного противоопухолевого лечения всем больным без ограничения объема операций и с максимальным снижением риска развития осложнений. Приведенный клинический пример ярко демонстрирует ситуацию, когда патологическая активность инфекционных агентов возрастает при значительном ослаблении иммунного барьера и нарушении резервных сил организма на фоне опухолевого заболевания, агрессивного радикального хирургического и химиотерапевтического лечения. Микст вирусных агентов на фоне иммуноопосредованных процессов, несомненно, может является триггером критической респираторной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осложнения инфекционного характера являются важной составляющей современного противоопухолевого лечения. В этой связи необходимо проводить мониторинг спектра вирусных инфекций у онкологических пациентов с признаками развития респираторной дисфункции на этапах проведения противоопухолевой терапии. Правильная оценка ситуации позволит избежать развития критических последствий, сократить сроки госпитализации, улучшить течение и прогноз онкологического заболевания.

Список источников

1. Кит О. И., Шатова Ю. С., Франциянц Е. М., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Ващенко Л. Н. и др. Путь к персонифицированной тактике лечения больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2017;63(5):718–721. EDN: ZXOKAR
2. Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Розенко Д. А., Харагезов Д. А., Попова Н. Н. Терапевтический плазмообмен в предупреждении послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рака легкого с воспалительным компонентом (клиническое наблюдение). Международный научно-исследовательский журнал. 2024;(6(144)):1–8. <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.70>, EDN: AXVCKH
3. Инфекции в онкологии. Под ред. Давыдова М. И., Дмитриевой Н. В. М.: Практическая медицина, 2009, 472 с.

4. Терещенко И. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С., Винникова В. Д., Вершинская В. А. и др. Инфекционные осложнения, вызванные неспорообразующими анаэробными микроорганизмами, у онкологических больных. Актуальность проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):146–151. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151>, EDN: MREQCP
5. Егоров А. Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. Microbiology Independent Research Journal. 2018;5(1):1–11. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-1>, EDN: VQWJLK
6. Fontana L, Strasfeld L. Respiratory Virus Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. Infect Dis Clin North Am. 2019 Jun;33(2):523–544. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.004>
7. Gabutti G, De Motoli F, Sandri F, Toffoletto MV, Stefanati A. Viral Respiratory Infections in Hematological Patients. Infect Dis Ther. 2020 Sep;9(3):495–510. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00313-6>
8. Popescu CM, Ursache AL, Feketea G, Bocsan C, Jimbu L, Mesaros O, et al. Are Community Acquired Respiratory Viral Infections an Underestimated Burden in Hematology Patients? Microorganisms. 2019 Nov 2;7(11):521. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110521>
9. Han SB, Shin JA, Kim SK, Lee JW, Lee DG, Chung NG, et al. Respiratory Viral Infections in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019006. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.006>
10. Hijano DR, Maron G, Hayden RT. Respiratory Viral Infections in Patients With Cancer or Undergoing Hematopoietic Cell Transplant. Front Microbiol. 2018;9:3097. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03097>
11. Yue C, Kang Z, Ai K, Xu D, Wu J, Pan Y, et al. Virus infection facilitates the development of severe pneumonia in transplant patients with hematologic malignancies. Oncotarget. 2016 Aug 16;7(33):53930–53940. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10182>
12. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M, Yaegashi M, Ishifuji T, Asoh N, et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. BMC Infect Dis. 2017 Dec 6;17(1):755. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2858-y>
13. Jung HS, Kang BJ, Ra SW, Seo KW, Jegal Y, Jun JB, et al. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017 Oct;80(4):358–367. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0044>
14. Гуров А. В., Мужичкова А. В., Юшкина М. А. Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Лечебное дело. 2021;(3):23–28. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12356>, EDN: QAJFTO
15. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н., Власенко А. В., Еременко А. А., Заболотских И. Б. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2020;(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>, EDN: KAMAJL
16. Шевякова Е. А., Зыкова Т. А., Великородная Л. А., Дурицкий М. Н., Шашкина Л. Ю., Коваленко В. А. Особенности выявления бессимптомного носительства возбудителей респираторных инфекций среди пациентов онкологического стационара. Сборник тезисов III Международного форума, посвященного 55-летию со дня основания ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. Санкт-Петербург, 2022, 175–176 с.
17. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C, Wedde M, Puthenparambil J, Weissbrich B, et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. PLoS One. 2016;11(2):e0148258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148258>
18. Aisenberg GM, Torres HA, Tarrand J, Safdar A, Bodey G, Chemaly RF. Herpes simplex virus lower respiratory tract infection in patients with solid tumors. Cancer. 2009 Jan 1;115(1):199–206. <https://doi.org/10.1002/cncr.24011>

Информация об авторах:

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: 58706924800

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

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

Соловова 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

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Шульга Александр Вениаминович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2722-5640>, SPIN: 7430-4810, AuthorID: 735049

Вклад авторов:

Зыкова Т. А – написание статьи;
Розенко Д. А. – научное редактирование;
Попова Н. Н. – дизайн исследования;
Соловова Е. А. – анализ результатов;
Козель Ю. Ю. – научное редактирование;
Шульга А. В. – клиническое сопровождение исследования.

Выживаемость больных злокачественными новообразованиями, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации взрослого населения, во время пандемии COVID-19

А. А. Дяченко^{1✉}, Л. Е. Валькова¹, М. Л. Левит¹, Ю. А. Ворошилов¹, М. Ю. Вальков^{1,2}

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

² ГБУЗ «Архангельской области Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

✉ andreydyachenko3@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка динамики выживаемости при злокачественных новообразованиях, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации взрослого населения (индексных злокачественных новообразований (ИЗНО)), в период пандемии COVID-19 по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР).

Материалы и методы. Из базы данных АОКР были извлечены сплошные данные о девяти ИЗНО в Архангельской области. С помощью актуарного метода оценивали 1-летнюю опухолеспецифическую (ОСВ) и общую выживаемость (ОВ) в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. Этот период сравнивали с периодом 2018–2019 гг. до пандемии. Различия между периодами оценивали с помощью лог-рангового метода. Для выявления возможных причин различий в выживаемости между периодами применяли регрессионный анализ Cox.

Результаты. Всего для анализа динамики выживаемости в период пандемии COVID-19 было отобрано 12 354 записи о девяти ИЗНО. При всех ИЗНО произошло снижение показателей одногодичной ОСВ, статистически значимое при раке легкого (с 42,4 % до 32,8 %, $p = 0,0001$) и шейки матки (с 90,3 % до 80,8 %, $p = 0,02$), и ОВ (на 2,6–11,0 %, значимое у семи из девяти ИЗНО). Сравнительно с доковидным периодом, в период пандемии возросла в 1,5 раза доля смертей больных ИЗНО от заболеваний легких и с 3 % до 9 % доля смертей от внешних причин, хи-квадрат (4) = 41,8, $p = 0,00001$. В регрессионных моделях ОСВ и ОВ после поправки на стадию отношение рисков уменьшилось с 1,15 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,24) до 1,10 (95 % ДИ 1,03–1,19) и с 1,22 (95 % ДИ 1,14–1,31) до 1,18 (95 % ДИ 1,10–1,26). В многофакторной регрессии риск смерти от рака и от всех причин у больных ИЗНО в период пандемии оставался на 16 % и 24 % более высоким.

Заключение. Повышенный риск смерти от рака и всех причин в период пандемии COVID-19 на 15–33 % объясняется увеличением доли распространенных стадий вследствие ограниченного доступа к скринингу. Требуется анализ выживаемости в более отдаленном периоде.

Ключевые слова: диспансеризация взрослого населения, скрининг рака, пандемия COVID-19, причины смерти больных ЗНО, выживаемость

Для цитирования: Дяченко А. А., Валькова Л. Е., Левит М. Л., Ворошилов Ю. А., Вальков М. Ю. Выживаемость больных злокачественными новообразованиями, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации взрослого населения, во время пандемии COVID-19. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 32-40. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-4>, <https://elibrary.ru/lefthi>

Для корреспонденции: Дяченко Андрей Андреевич – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация

Адрес: 163061, Российская Федерация, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

E-mail: andreydyachenko3@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>

SPIN: 5887-5750, AuthorID: 105178

ResearcherID: GRJ-0976-2022

Scopus Author ID: 56184487400

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания № 7 от 08.04.2021 г.). Персональные сведения о больных были исключены из БД перед началом анализа. Информированное согласие от участников исследования для популяционных анализов не требуется

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 14.12.2024; одобрена после рецензирования 04.05.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Дяченко А. А., Валькова Л. Е., Левит М. Л., Ворошилов Ю. А., Вальков М. Ю., 2025

Survival of patients with malignant neoplasms to be screened as part of the adult medical examination during the COVID-19 pandemic

A. A. Dyachenko^{1✉}, L. E. Valkova¹, M. L. Levit¹, Yu. A. Voroshilov¹, M. Yu. Valkov^{1,2}

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

² Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russian Federation

✉ andreydyachenko3@gmail.com

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the variations of survival in malignant neoplasms subject to screening as part of the regular adult population check-up (index MN, iMN) during the COVID-19 pandemic according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR).

Materials and methods. Data on nine iMN in the Arkhangelsk region were extracted from the ARCR database. Using the actuarial method, 1-year cancer-specific (CSS) and overall (OS) survival were estimated during the COVID-19 pandemic in 2020–2021. This period was compared with the 2018–2019 period before the pandemic. Differences between the periods were assessed using the log-rank method. Cox regression analysis was used to identify possible causes of differences in survival between the periods.

Results. A total of 12,354 records of nine iMNs were selected to analyze the survival during the COVID-19 pandemic. For all malignant neoplasms, there was a decrease in the one-year OSR rates, which was statistically significant for lung cancer (from 42.4 % to 32.8 %, $p = 0.0001$) and cervical cancer (from 90.3 % to 80.8 %, $p = 0.02$), and OS (by 2.6 %–11.0 %, significant for seven of the nine iMNs). Compared with the pre-COVID period, during the pandemic, the proportion of deaths of patients with iMNs from respiratory diseases increased by 1.5 times and the proportion of deaths from external causes increased from 3 % to 9 %, chi-square (4) = 41.8, $p = 0.00001$. In the regression models of CSS and OS, after adjusting for stage, the hazard ratio decreased from 1.15 (95 % confidence interval (CI) 1.07–1.24) to 1.10 (95 % CI 1.03–1.19) and from 1.22 (95 % CI 1.14–1.31) to 1.18 (95 % CI 1.10–1.26). In multivariable regression, the risk of cancer-specific and all-cause death in patients with malignant neoplasms during the pandemic remained higher by 16 % and 24 %.

Conclusion. The 15–33 % higher risk of cancer-specific and all-cause death during the COVID-19 pandemic is explained by an increase in the proportion of advanced stages due to limited access to screening. Longer-term survival analysis is required.

Keywords: adult population regular check-up, cancer screening, COVID-19 pandemic, causes of death of patients with malignant neoplasms, survival

For citation: Dyachenko A. A., Valkova L. E., Levit M. L., Voroshilov Yu. A., Valkov M. Yu. Survival of patients with malignant neoplasms to be screened as part of the adult medical examination during the COVID-19 pandemic. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 32-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-4>, <https://elibrary.ru/lefhxi>

For correspondence: Andrey A. Dyachenko – MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russian Federation
Address: 51 Troitskiy Prospekt, Arkhangelsk 163061, Russian Federation
E-mail: andreydyachenko3@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>
SPIN: 5887-5750, AuthorID: 105178
ResearcherID: GRJ-0976-2022
Scopus Author ID: 56184487400

Compliance with ethical standards: the work followed the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the Higher Medical Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from the minutes of meeting No. 7 dated 04/08/2021). Personal information about patients was excluded from the database before the analysis began. Informed consent from the study participants is not required for population analyses

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 14.12.2024; approved after reviewing 04.05.2025; accepted for publication 12.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Диспансеризация взрослого населения (ДВН) была введена в России в 2013 г., ее главной целью является снижение смертности населения от неинфекционных заболеваний путем их первичной профилактики и скрининга [1]. В числе онкологических заболеваний, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации, присутствуют колоректальный рак, рак молочной железы, легкого, шейки матки, предстательной железы [2–5]. На начальных этапах диспансеризации в число скринируемых заболеваний входили также рак тела матки, яичников и почек [1].

Ранее в популяционном анализе было показано, что после введения ДВН при большинстве индексных злокачественных новообразований (иЗНО) за счет выявления большего числа ранних раков возросла заболеваемость [6] и улучшилась выживаемость больных [7]. Показатели смертности при ряде иЗНО имели выраженную тенденцию снижения [8].

Пандемия COVID-19 вызвала значительные изменения в организации онкологической помощи и ДВН. В марте 2020 г. выполнение ДВН было временно приостановлено [9]. Для тех, кто хотел пройти диспансеризацию в это время, были созданы специальные условия, включая отдельный вход и возможность избежать посещения регистратуры. В государствах с продолжительной историей проведения популяционного скрининга снижение количества исследований, используемых для скрининга, составляло, согласно данным метаанализа, от 51 % до 77 %. [10]. Приостановка скрининга привела к катастрофическому уменьшению доли ранних стадий при большинстве иЗНО, особенно при раке шейки матки [11, 12] а также к снижению заболеваемости, а вернее, выявляемости при большинстве видов рака [13].

Цель исследования: оценка динамики выживаемости при иЗНО в период пандемии COVID-19 по данным Архангельского областного онкологического регистра (АОКР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На проведение исследования было получено разрешение этического комитета Северного государственного медицинского университета № 04/05-16 от 24.05.2016 г.

Архангельский областной онкологический регистр (АОКР) ведет сплошной учет больных ЗНО с 2000 г. Качество данных регистра (полнота, своевременность,

достоверность) подтверждено результатами международных [14, 15] и отечественных аудитов [16].

Индексные ЗНО. Учитывая условия скрининга в рамках ДВН в качестве иЗНО были отобраны рак ободочной кишки (код международной классификации болезней 10 пересмотра C18), ректосигмоидного соединения, прямой кишки (C19, C20), трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), молочной железы (C50), шейки матки (C53), тела матки (C54), яичников (C56, C57), предстательной железы (C61), почки (C64).

В августе 2024 г. из базы данных АОКР были извлечены деперсонализированные данные для анализа выживаемости по каждому из девяти иЗНО, за период с 2018 по 2021 гг. Для анализа использовались переменные, включающие идентификационный номер, полную дату рождения, пол, место жительства (город или село) пациента, дату установления диагноза, морфологический код и топографию опухоли согласно МКБ-10, а также стадию заболевания по классификации TNM UICC 8-го издания, 2017 г.

Методы анализа. С помощью актуарного метода оценивали 1-летнюю опухолеспецифическую (ОСВ) и общую выживаемость (ОВ) в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. Этот период сравнивали с периодом 2018–2019 гг. до пандемии. Различия между периодами оценивали с помощью лог-рангового метода. Для выявления возможных причин различий в выживаемости между периодами применяли регрессионный анализ Cox [17]. В регрессионную модель однолетней ОСВ и ОВ на первом этапе анализа вводили стадию как индикатор отмены ДВН в период пандемии, на втором этапе вводили все доступные переменные. Все рассчитанные показатели выживаемости были представлены с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего для анализа динамики выживаемости в период пандемии COVID-19 было отобрано 12 354 записи о девяти иЗНО. Из них 892 случая были учтены посмертно, в связи с чем они были исключены из анализа. В окончательный анализ выживаемости было включено 11 462 наблюдения. На момент начала анализа выживаемости погибли 3133 (27 %). Данные по изученным локализациям представлены в таблице 1.

В целом, при всех иЗНО произошло снижение показателей одногодичной ОСВ (рис. 1).

Статистически значимое снижение показателей ОСВ произошло при раке легкого (с 42,4 % до 32,8 %, $p = 0,0001$) и шейки матки (с 90,3 % до 80,8 %, $p = 0,02$). При раке ободочной кишки, прямой кишки, тела матки, яичников, предстательной железы, почки снижение показателей ОСВ на 2,5–7,3 % не достигло статистической значимости. При раке молочной железы показатель ОСВ в период пандемии изменился несущественно.

Динамика показателей одногодичной ОВ представлена на рис. 2.

Показатели ОВ в период пандемии снижались при всех иЗНО на от 2,6 % при раке молочной железы до 11,0 % при раке яичников, различия статистически значимы для семи из девяти иЗНО. Изменилась структура смертности от причин, не связанных с индексным раком. От других причин в 2018–2019 гг. погибли 726 больных, в 2020–2021 гг. 445 больных иЗНО. Сравнительно с доковидным периодом, в период пандемии возросла в 1,5 раза доля смертей от заболеваний легких и с 3 % до 9 % доля смертей от внешних причин, хи-квадрат (4) = 41,8, $p = 0,00001$ (рис. 3.).

Таблица 1. Больные иЗНО в АО для анализа выживаемости в периоды 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг. Данные АОКР

Топография МКБО-3	Всего в БД за период 2018–2021	Учтенных посмертно, n (%)	Взято в анализ выживаемости	Умерли иЗНО на момент анализа (из взятых в анализ), n (%)
C18	1821	153 (8 %)	1668	566 (34 %)
C19-20	1173	75 (6 %)	1098	340 (31 %)
C34	2314	321 (14 %)	1993	1316 (66 %)
C50	2089	45 (2 %)	2044	201 (10 %)
C53	696	11 (2 %)	685	120 (18 %)
C54	802	27 (3 %)	775	106 (14 %)
C56-57	558	34 (6 %)	524	142 (27 %)
C61	1922	110 (6 %)	1812	175 (10 %)
C64	979	116 (6 %)	863	167 (19 %)
Всего	12354	892 (7 %)	11462	3133 (27 %)

Примечание: здесь и далее коды иЗНО по международной классификации болезней 10: C18 – ободочная кишка, C19-20 – ректосигмоидное соединение, прямая кишка, C33-34 – трахея, бронхи и легкое, C50 – молочная железа, C53 – шейка матки, C54 – тело матки, C56-57 – яичники, C61 – предстательная железа, C64 – почки

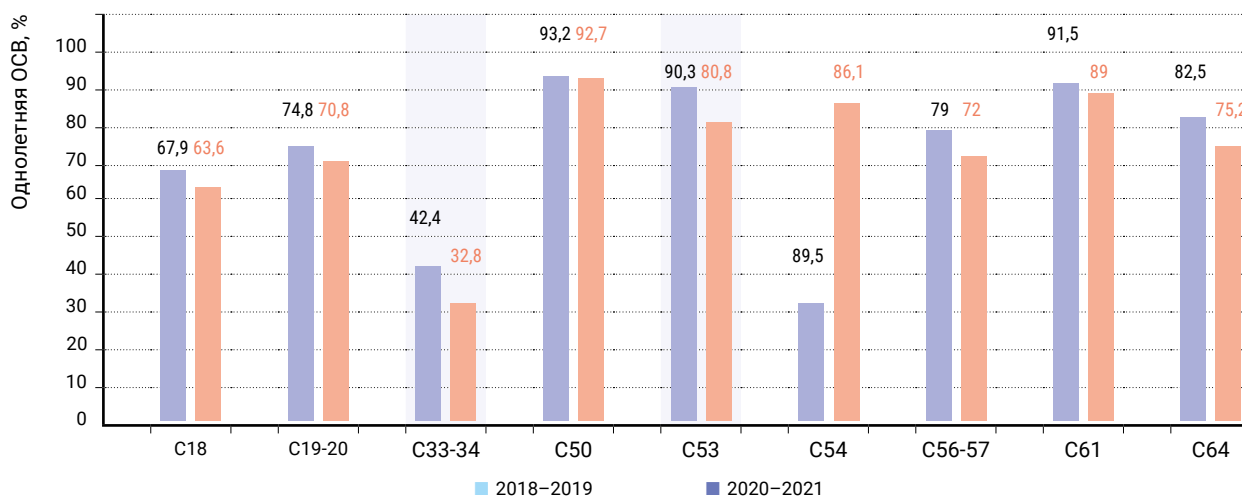


Рис. 1. Динамика показателей одногодичной опухолеспецифической выживаемости в периоды 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг. Данные АОКР. В боксах представлены статистически значимые различия

Среди ИЗНО наиболее существенное возрастание доли смертей от болезней респираторной системы произошло у больных раком прямой кишки (с 21 % до 38 %, $p = 0,08$), легкого (с 11 % до 38 %, $p < 0,0001$), молочной железы (с 25 % до 32 %, $p = 0,009$), тела матки (с 11 % до 35 %, $p = 0,03$). При раке предстательной железы и почки доля смертей от заболеваний легких не увеличивалась.

Результаты регрессионного анализа ОВ и ОСВ представлены в таблице 2 и 3.

В период пандемии COVID-19 риск смерти от рака в течение первого года после установления ИЗНО, сравнительно с ближайшим предыдущим периодом 2018–2019 гг., увеличился на 15 %, $p = 0,0002$. Поправка на стадию (влияние отмены диспансеризации) уменьшила отношение рисков до 1,10, $p < 0,0001$; в множественной регрессии, после поправки на все доступные в регистре факторы, ОР возвратилось к исходному значению, различия между периодами, $p < 0,0001$. Среди отдельных

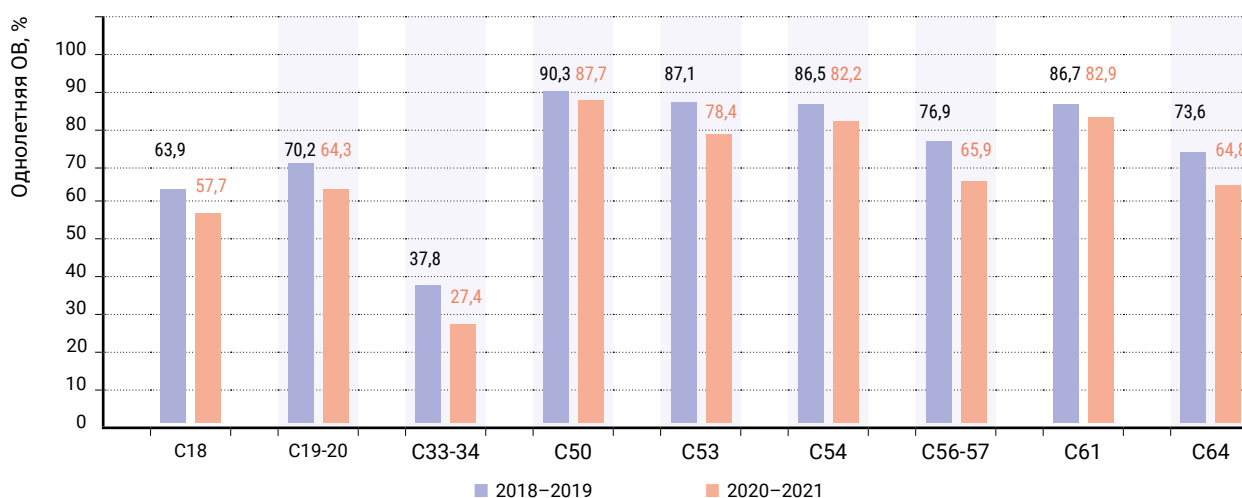


Рис. 2. Динамика показателей одногодичной общей выживаемости в периоды 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг. Данные АОКР. В боксах представлены статистически значимые различия

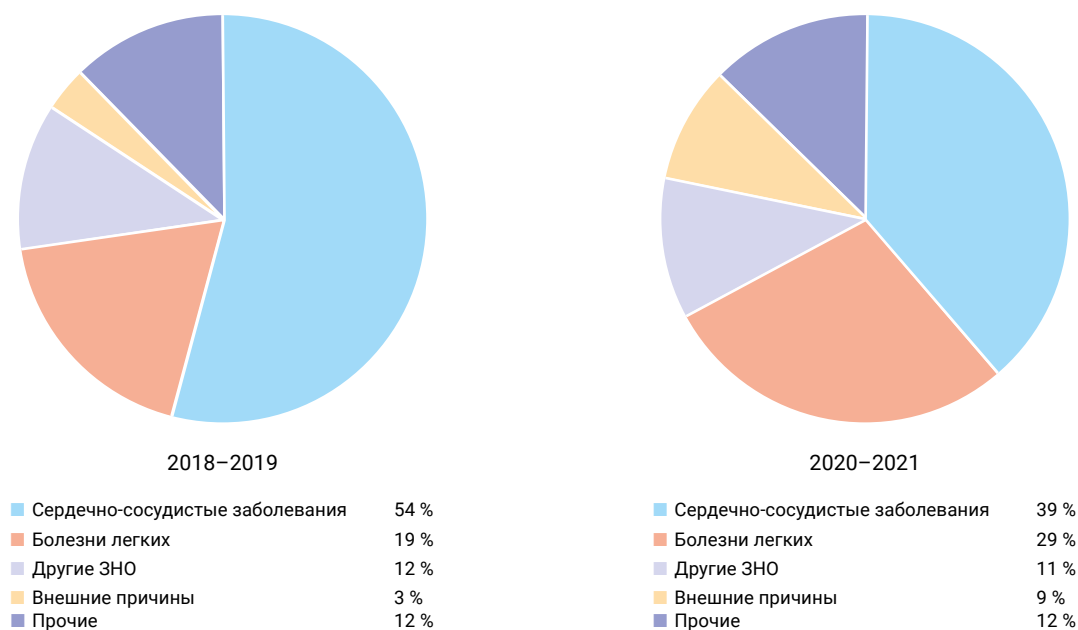


Рис. 3. Структура смертности от других причин при ИЗНО в периоды 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг.

изНО значимое увеличение риска смерти от рака в период пандемии произошло при раке легкого (ОР = 1,24, $p = 0,0002$) и раке шейки матки (ОР = 1,60, $p = 0,02$). Поправка на стадию оставила значимыми различия для рака легкого, в множественной регрессии риск смерти от изНО был достоверно выше при раке ободочной кишки и легкого.

Риск смерти от любой причины при изНО в период пандемии был выше, чем в предыдущий

период на 15–52 %, причем для семи из девяти изНО статистически значим. Поправка на стадию оставила значимым более высокий риск смерти при раке ободочной кишки, легкого и предстательной железы. Пандемия COVID-19 осталась независимым фактором неблагоприятного прогноза в множественной регрессии при всех изНО, за исключением рака молочной железы, шейки и тела матки.

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа Сох 1-годичной ОСВ при изНО в сравнении периодов 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг. Данные АОКР

Топография МКБО-3	1-годичная ОСВ, отношение рисков смерти для периода 2020–2021 гг. сравнительно с референтным периодом 2018–2019 гг. (95 % ДИ)		
	Модель 1 однофакторный	Модель 2 поправка на стадию	Модель 3 многофакторный
C18	1,05 (0,89–1,26)	1,08 (0,91–1,30)	1,26 (1,06–1,51)
C19–20	1,22 (0,96–1,54)	1,06 (0,84–1,35)	1,20 (0,95–1,52)
C33–34	1,24 (1,11–1,39)	1,17 (1,05–1,32)	1,12 (1,01–1,26)
C50	1,09 (0,79–1,52)	1,01 (0,73–1,41)	1,04 (0,75–1,45)
C53	1,60 (1,08–2,37)	1,15 (0,78–1,71)	1,19 (0,80–1,78)
C54	1,32 (0,88–1,98)	1,35 (0,89–2,05)	1,18 (0,78–1,81)
C56–57	1,26 (0,88–1,79)	1,18 (0,83–1,70)	1,28 (0,89–1,86)
C61	1,24 (1,10–1,76)	1,30 (1,02–1,65)	1,11 (0,79–1,53)
C64	1,23 (0,89–1,71)	1,04 (0,75–1,45)	1,37 (0,98–1,94)
Все изНО	1,15 (1,07–1,24)	1,10 (1,03–1,19)	1,16 (1,08–1,26)

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа 1-годичной ОВ при изНО в сравнении периодов 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг. Данные АОКР

Топография МКБО-3	1-годичная ОВ, отношение рисков для периода 2020–2021 гг. сравнительно с референтным периодом 2018–2019 гг. (95 % ДИ)		
	Модель 1 однофакторный	Модель 2 поправка на стадию	Модель 3 многофакторный
C18	1,15 (0,98–1,34)	1,19 (1,01–1,39)	1,38 (1,17–1,62)
C19–20	1,29 (1,05–1,59)	1,15 (0,94–1,42)	1,32 (1,07–1,63)
C33–34	1,26 (1,14–1,40)	1,20 (1,08–1,34)	1,15 (1,03–1,28)
C50	1,33 (1,03–1,72)	1,26 (0,98–1,63)	1,25 (0,97–1,63)
C53	1,52 (1,07–2,16)	1,11 (0,78–1,58)	1,16 (0,81–1,66)
C54	1,44 (1,01–2,04)	1,38 (0,97–1,98)	1,21 (0,84–1,74)
C56–57	1,39 (1,00–1,93)	1,32 (0,95–1,84)	1,43 (1,02–2,01)
C61	1,40 (1,10–1,76)	1,30 (1,02–1,65)	1,32 (1,04–1,68)
C64	1,27 (0,96–1,69)	1,12 (0,84–1,49)	1,42 (1,06–1,91)
Все изНО	1,22 (1,14–1,31)	1,18 (1,10–1,26)	1,24 (1,16–1,33)

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании, проведенном по данным АОКР, мы обнаружили значимое снижение показателей одногодичной ОСВ при раке легкого и шейки матки, а одногодичной ОБ – у семи из девяти ИЗНО. При этом для большинства ИЗНО эти изменения были связаны со снижением доли ранних стадий, что закономерно связано с ограничениями в проведении ДВН. В период пандемии возросла на 48 % доля смертей от респираторных заболеваний и втрое – от суицидов.

Статистически значимое снижение показателей ОСВ в нашем анализе зарегистрировано при ЗНО легкого и шейки матки. Именно для этих видов рака в ранее опубликованном исследовании по данным регистра рака Архангельской области мы обнаружили наиболее значимое среди всех ИЗНО снижение доли ранних стадий – на 20–35 %. Более того, было отмечено также увеличение пропорции запущенных случаев на 25 % при раке легкого, а доля больных раком шейки матки, выявленных в III и IV стадиях, возросла по сравнению с предпандемийным периодом на 80 % и 30 % соответственно [12].

Наши данные согласуются с данными других авторов. Так, Barclay N. L. и соавт. провели популяционное когортное исследование электронных медицинских карт нескольких распространенных видов рака из Национальной базы данных Великобритании. В общей сложности было включено 12 259 744 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с анамнезом рака ≥ 1 года, выявленным с января 2000 по декабрь 2022 г. Краткосрочная выживаемость при многих видах рака была снижена, хотя и минимально, в период, при этом снижение выживаемости при колоректальном раке было эквивалентно возвращению к уровню смертности, наблюдавшемуся в первом десятилетии 2000-х годов. Хотя для полного понимания влияния COVID-19 на лечение рака необходимы данные о долгосрочной выживаемости, авторы делают вывод о том, что эти результаты иллюстрируют необходимость срочных и существенных мер со стороны Национальной службы здравоохранения Великобритании по устранению существующего отставания в процедурах скрининга и диагностики рака для улучшения лечения рака и снижения смертности [18].

Поправка на все доступные в базе данных регистра факторы в нашем исследовании привела к дальнейшему увеличению значения отношения рисков смерти при сопоставлении ОБ и ОСВ в период пандемии по сравнению с предпандемическим

периодом. Это может говорить о том, что на более высокий риск смерти влияет не только высокая распространенность ИЗНО на момент диагностики, но и другие важные факторы, включающие отсрочку в диагностике, меньшую доступность лечения особенно для пожилых больных и во время пандемии.

Эти факторы изучались в ряде исследований. Так, в метаанализе Торе Р. и соавт. были найдены сравнимые оценки риска смертности для интервалов времени от операции до адъювантной химиотерапии при раке молочной железы, колоректальном раке и раке яичников. Оценки риска полного патологического ответа указали на оптимальное временное окно в 7–8 недель для завершения неoadъювантной химиотерапии до операции при раке прямой кишки [19] что, соответственно, во время пандемии не могло быть выполнено абсолютно у всех больных.

Достоинством нашего анализа является его популяционный характер: мы проанализировали исходы всех больных с индексными ЗНО, зарегистрированными в Архангельской области, что позволяет экстраполировать полученные результаты на популяцию всей страны. Ограничение исследования также связано с типом самого исследования. Данные регистра, как правило, не включают подробные сведения о генетике и морфологии опухолей, состоянии больных и деталях лечения. Поэтому результаты анализа следует интерпретировать осторожно.

Сравнительно небольшой срок, прошедший со времени пандемии, не позволяет делать окончательные выводы о влиянии COVID-19 на показатели выживаемости онкологических больных. Требуются дальнейшие анализы в более отдаленном периоде времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на исходы лечения при ИЗНО. Увеличение исходной распространенности и другие, связанные с пандемией факторы, привели к значимому снижению показателей одногодичной ОСВ на 10 % при раке легкого и шейки матки и одногодичной ОБ на 3–10 % при раке прямой кишки, легкого, молочной железы, шейки и тела матки, яичников и предстательной железы. При большинстве ИЗНО вклад неблагоприятного изменения стадийного распределения в период 2020–2021 гг. в ухудшение показателей ОСВ и ОБ был существенным. Требуется дальнейший анализ выживаемости в более отдаленном периоде.

Список источников

1. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255634>. Дата обращения: 02.05.2025
2. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36ан. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70783132/>. Дата обращения: 02.05.2025
3. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2017 г. № 869н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/>. Дата обращения: 02.05.2025.
4. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н. Доступно по: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1270605/>. Дата обращения: 02.05.2025
5. Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401314440/>. Дата обращения: 02.05.2025
6. Валькова Л. Е., Левит М. Л., Мерабишвили В. М., Панкратьева А. Ю., Дубовиченко Д. М., Агаева А. В. и др. Первичная эпидемиологическая оценка эффективности диспансеризации отдельных групп взрослого населения в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного канцер-регистра. Исследования и практика в медицине. 2019;6(4):187–199. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-20>, EDN: URVOYE
7. Валькова Л. Е., Мерабишвили В. М., Панкратьева А. Ю., Агаева А. В., Рыжов А. Ю., Вальков М. Ю. Выживаемость больных ЗНО, включенными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра. Вопросы онкологии. 2021;67(4):501–510. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510>, EDN: LHCVAZ
8. Валькова Л. Е., Левит М. Л., Мерабишвили В. М., Панкратьева А. Ю., Крупина М. В., Вальков М. Ю. и др. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным архангельского областного канцер-регистра. Исследования и практика в медицине. 2020;7(4):175–182. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-14>, EDN: UWZJGX
9. Распоряжение Правительства РФ от 21 марта 2020 г. № 710-р «О временном приостановлении проведения Всероссийской диспансеризации взрослого населения». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/564498555>. Дата обращения: 02.05.2025
10. Mayo M, Potugari B, Bzeih R, Scheidel C, Carrera C, Shellenberger RA. Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 Dec;5(6):1109–1117. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.10.003>
11. Davies JM, Spencer A, Macdonald S, Dobson L, Haydock E, Burton H, et al. Cervical cancer and COVID-an assessment of the initial effect of the pandemic and subsequent projection of impact for women in England: A cohort study. BJOG. 2022 Jun;129(7):1133–1139. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17098>
12. Валькова Л. Е., Дяченко А. А., Мерабишвили В. М., Богданов Д. В., Березин А. В., Потехина Е. Ф. и др. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежащими скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование). Сибирский онкологический журнал. 2022;21(6):7–16. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16>, EDN: COFCHN
13. Мерабишвили В. М. Коронавирусы и рак в России. Вопросы онкологии. 2022;68(4):381–392. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392>, EDN: SMBHIT
14. Bray F, Colombet M, Aitken JF, Bardot A, Eser S, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII (IARC Scientific Publication No. 169). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024. Доступно по: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/IARC-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-XII-2024>. Дата обращения: 10.10.2024
15. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)

16. Barchuk A, Tursun-Zade R, Nazarova E, Komarov Y, Tyurina E, Tumanova Y, et al. Completeness of regional cancer registry data in Northwest Russia 2008-2017. *BMC Cancer*. 2023 Oct 18;23(1):994. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11492-z>
17. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*. 1972;34(2):187–220. Доступно по: <https://web.stanford.edu/~lutian/coursepdf/cox1972paper.pdf>. Дата обращения: 02.05.2025
18. Barclay NL, Burkard T, Burn E, Delmestri A, Miquel Dominguez A, Golozar A, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Incidence and Short-Term Survival for Common Solid Tumours in the United Kingdom: A Cohort Analysis. *Clin Epidemiol*. 2024;16:417–429. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S463160>
19. Tope P, Farah E, Ali R, El-Zein M, Miller WH, Franco EL. The impact of lag time to cancer diagnosis and treatment on clinical outcomes prior to the COVID-19 pandemic: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Elife*. 2023 Jan 31;12:e81354. <https://doi.org/10.7554/eLife.81354>

Информация об авторах:

Дяченко Андрей Андреевич ✉ – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>, SPIN: 5887-5750, AuthorID: 105178, ResearcherID: GRJ-0976-2022, Scopus Author ID: 56184487400

Валькова Людмила Евгеньевна – ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>, SPIN: 7044-1926, AuthorID: 723507, ResearcherID: AAH-8508-2020, Scopus Author ID: 57196951564

Левит Михаил Львович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3255-9493>, SPIN: 4019-7625, AuthorID: 131896

Ворошилов Юрий Александрович – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-6018>, AuthorID: 140112

Вальков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация; врач отделения радиотерапии, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, SPIN: 8608-8239, AuthorID: 140111, ResearcherID: L-4441-2018, Scopus Author ID: 6506508968

Вклад авторов:

Дяченко А. А. – концепция исследования, развитие методологии, написание исходного текста, доработка текста, итоговые выводы;

Валькова Л. Е. – концепция исследования, развитие методологии, доработка текста, итоговые выводы;

Левит М. Л. – доработка текста, итоговые выводы;

Ворошилов Ю. А. – развитие методологии, итоговые выводы;

Вальков М. Ю. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, доработка текста, итоговые выводы.

Тактика превентивной коррекции критической респираторной недостаточности у больных резектабельными формами рака легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Д. А. Розенко¹, Д. А. Харагезов¹, Н. Н. Попова^{1,2✉}, С. Н. Тихонова¹, А. А. Смирнов¹,
О. Н. Статешный¹, Е. Ю. Сугак¹

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Описаны клинические примеры эффективности применения превентивной пункционно-дилатационной трахеостомии (ПДТ) в предупреждении критических респираторных осложнений с улучшением непосредственных результатов радикального хирургического лечения больных с тяжелыми проявлениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и резектабельными формами рака легкого (РЛ). По данным литературы, частота встречаемости РЛ и ХОБЛ составляет среди мужского населения 72,8 % и 52,5 % среди женщин. Сочетание РЛ и ХОБЛ является причиной значительного снижения респираторных резервов у онкологического больного, что приводит к увеличению частоты осложнений и повышению риска летального исхода в ходе их лечения. При резектабельных формах РЛ хирургическое лечение предусматривает удаление или резекцию легкого, что снижает общую площадь дыхательной поверхности легочной ткани и оксигенацию. Данные изменения сопровождаются критическим нарушением вентилиционно-перфузионного отношения, т. е. альвеолярной вентилиации и сердечного выброса с усугублением гипоксии. Эта ситуация наиболее опасна для пациентов с ХОБЛ, у которых после радикальной операции имеет место усугубление обструктивных проявлений в легких с уже исходно измененным газообменом. В результате недостаточное обогащение органов кислородом приводит к каскаду неконтролируемых реакций с интенсификацией перекисного окисления липидов и дисбалансом в антиоксидантной системе с фатальными последствиями для больного. Данные клинические примеры демонстрируют очевидное преимущество превентивной ПДТ, которая позволяет своевременно менять тактику респираторного обеспечения в раннем послеоперационном периоде и лечения в целом (клинический случай 1). Плановое проведение ПДТ позволяет избежать экстренных мероприятий по замещению респираторной функции с реинтубацией, а применение адаптированных-интеллектуальных режимов искусственной вентилиации легких исключает дополнительную седацию, миорелаксацию и анальгезию у больных РЛ с тяжелыми формами ХОБЛ. Клинический случай 2 показывает, что экстренное замещение дыхательной функции больного имеет значительные сложности в плане лечения и прогноза течения заболевания, а также увеличивает продолжительность его нахождения в отделении интенсивной терапии.

Ключевые слова: рак легкого, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторная недостаточность, превентивная пункционная трахеостомия, режимы вспомогательной вентилиации легких

Для цитирования: Розенко Д. А., Харагезов Д. А., Попова Н. Н., Тихонова С. Н., Смирнов А. А., Статешный О. Н., Сугак Е. Ю. Тактика превентивной коррекции критической респираторной недостаточности у больных резектабельными формами рака легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (клинический случай). Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 41-48.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-5>, <https://elibrary.ru/rfpemc>

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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 19 от 22.11.2021 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 22.10.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2025; принята к публикации 13.05.2025

© Розенко Д. А., Харагезов Д. А., Попова Н. Н., Тихонова С. Н., Смирнов А. А., Статешный О. Н., Сугак Е. Ю., 2025

Tactics of preventive correction of critical respiratory failure in patients with resectable forms of lung cancer in combination with chronic obstructive pulmonary disease

D. A. Rozenko¹, D. A. Kharagezov¹, N. N. Popova^{1,2✉}, S. N. Tikhonova¹, A. A. Smirnov¹, O. N. Stateshny¹, E. Yu. Sugak¹

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

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

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

The article describes clinical examples of the effectiveness of preventive puncture-dilatation tracheostomy (PDT) in preventing critical respiratory complications and improving the immediate results of radical surgical treatment of patients with severe manifestations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and resectable forms of lung cancer (LC). According to the generalized literature data, the incidence of LC and COPD is 72.8 % among the male population and 52.5 % among women. The combination of LC and COPD causes a significant decrease in respiratory reserves in cancer patients, which leads to an increase in the frequency of complications and an increased risk of death during their treatment. For resectable forms, LC surgical treatment involves removal or resection of the lung, which reduces the total area of the respiratory surface of the lung tissue and oxygen supply to the lungs. These changes are accompanied by a critical violation of the ventilation-perfusion ratio, i.e. alveolar ventilation and cardiac output with an aggravation of hypoxia. This situation is most dangerous for patients with COPD, who after radical surgery have an aggravation of obstructive manifestations in the lungs with an already initially altered gas exchange. As a result, insufficient oxygen enrichment of the organs leads to a cascade of uncontrolled reactions with an intensification of lipid peroxidation and an imbalance in the antioxidant system with fatal consequences for the patient. These clinical examples demonstrate the obvious advantage of preventive PDT, which allows timely changes in the tactics of respiratory support in the early postoperative period and treatment in general (clinical case 1). Routine PDT allows avoiding emergency measures to replace the respiratory function with reintubation, and the use of adapted intelligent artificial lung ventilation modes eliminates additional sedation, muscle relaxation and analgesia in patients LC with severe forms of COPD. Clinical case 2 shows that emergency replacement of the patient's respiratory function has significant difficulties in terms of treatment and prognosis of the course of the disease, and increases the duration of his stay in the intensive care unit.

Keywords: lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory failure, preventive puncture tracheostomy, modes of assisted ventilation

For citation: Rozenko D. A., Kharagezov D. A., Popova N. N., Tikhonova S. N., Smirnov A. A., Stateshny O. N., Sugak E. Yu. Tactics of preventive correction of critical respiratory failure in patients with resectable forms of lung cancer in combination with chronic obstructive pulmonary disease. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 41-48. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-5>, <https://elibrary.ru/rfpemc>

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

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 19 dated 11/22/2021). 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 22.10.2024; approved after reviewing 18.04.2025; accepted for publication 13.05.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мультимодальная противоопухолевая терапия рака легкого (РЛ) с использованием органосохраняющего хирургического подхода в сочетании с различными лучевыми и лекарственными методиками, несомненно, создает предпосылки для улучшения показателей выживаемости больных фактически на всех стадиях заболевания [1]. Тем не менее РЛ устойчиво лидирует по показателям заболеваемости и смертности среди населения России и мира. Известно, что эффективность противоопухолевой терапии зависит от морфологической характеристики, стадии заболевания, а также от наличия сопутствующей патологии и степени компенсаторных возможностей организма [2]. В данном контексте сочетание РЛ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) нередко является причиной отказа от радикального хирургического лечения, которое сопряжено с высоким риском летального исхода у этих пациентов [3].

В информационном источнике *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023)* отмечается, что ХОБЛ диагностируется у 15–25 % взрослого населения и занимает 4-е место среди основных причин смерти в мире [4]. ХОБЛ – прогрессирующее заболевание, которое характеризуется продолжительным воспалительным процессом, стойкой бронхиальной обструкцией с выраженными изменениями респираторной функции и значительными экстрапульмональными осложнениями [5].

По обобщенным данным литературы, частота встречаемости РЛ и ХОБЛ составляет среди мужского населения 72,8 % и 52,5 % среди женщин. Сложная патология представляет собой два коморбидных заболевания с похожими патогенетическими механизмами формирования патологических процессов в бронхолегочной системе, обусловленных индуцированным ингаляционным воздействием повреждающих факторов [3, 5]. Сочетание РЛ и ХОБЛ является причиной значительного снижения респираторных резервов у онкологического больного, что, несомненно, приводит к увеличению частоты осложнений и повышению риска летального исхода в ходе их лечения [6]. Наличие тяжелых форм ХОБЛ III и IV стадии у этих больных фактически переводит их в категорию инкурабельных. Согласно клиническим рекомендациям лечения РЛ, больные с ограниченными параметрами форсированная

жизненная емкость легких менее 50 % и объемом форсированного выдоха за 1 секунду менее 50 % от должной величины относятся к функционально-неоперабельным. В таких случаях рекомендовано проведение радикального хирургического лечения лишь в небольших объемах – атипичная резекция легкого или сегментэктомия, что, несомненно, не исключает рецидивирование опухоли и не гарантирует полного излечения данных больных [7]. Прослежено, что в раннем послеоперационном периоде прогрессирование ХОБЛ наблюдается в 34 % случаев. Помимо этого, к выраженному респираторному дефициту в 17–39 % случаев приводит послеоперационная пневмония, плеврит и эмпиема плевры – в 5–13 % случаев, острое повреждение легкого/легких – в 3 % случаев. Значительную долю осложнений 38 % случаев представляет кардиальная декомпенсация с клинической манифестацией в виде респираторного компонента [6].

В случаях проведения полноценного хирургического лечения следует учитывать первостепенную причину тяжести течения ХОБЛ и максимально упредить развитие послеоперационных осложнений и летального исхода у этих больных. Особое значение приобретает факт возникновения дыхательной недостаточности (ДН) в первые часы послеоперационного периода, когда организм больного должен в краткосрочный период компенсировать респираторный дефицит [8].

Известно, что ДН у больных РЛ с ХОБЛ в послеоперационном периоде на фоне перечисленных патологических изменений чаще всего развивается стремительно и требует неотложных мероприятий по адекватному замещению респираторной функции. По данным Burton B. N. и соавт. (2018), наличие ХОБЛ у мужчин в возрасте старше 65 лет, курение в анамнезе, состояние физического статуса по шкале Американского общества анестезиологов (American Association of Anaesthetists (ASA)) 4 и более баллов, одышка при незначительной физической нагрузке, а также продолжительность хирургического вмешательства значимо влияют на частоту незапланированных/экстренных интубаций у пациентов после торакотомических операций. При этом есть результаты исследований, утверждающие, что проведение внеплановой интубации способствует увеличению пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и стационаре, может быть причиной повторной операции, а также достоверно связано с 30-дневной летальностью [9].

В то же время необходимо учитывать, что искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с экстренной интубацией трахеи является крайне агрессивной процедурой для любого больного. Исследования Ramachandran S. K. и соавт. (2011) показали, что реинтубация после операций некардиального характера напрямую связана с 9-кратным увеличением летального исхода у этих пациентов [10]. Высокая вероятность развития декомпенсированной ДН с возможными неблагоприятными последствиями для больных РЛ с тяжелыми формами ХОБЛ побуждают к поиску методов соизмеримого замещения респираторной функции в раннем послеоперационном периоде, предпочтительно с незамедлительной реализацией и высокой эффективностью.

Цель исследования: продемонстрировать эффективность превентивной пунктирно-дилатационной трахеостомии (ПДТ) и адаптированных-интеллектуальных режимов ИВЛ в предупреждении критических респираторных осложнений у больных РЛ с тяжелыми проявлениями ХОБЛ (III и IV стадии).

Клинический случай 1

Больной В., 66 лет был направлен в клинко-диагностическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации для обследования и лечения. Основные жалобы больного: периодический подъем температуры тела, длительный кашель, одышка. Обследование больного: 1. Фибробронхоскопия: опухоль верхней доли левого легкого. 2. Результат гистологического исследования биоптата опухоли: плоскоклеточная карцинома. 3. Позитронно-эмиссионная томография органов грудной клетки: опухоль верхней доли левого легкого 6,2 × 6,6 см с распадом и поражением верхнедолевого бронха. 4. Оценка функции внешнего дыхания – жизненная емкость легких 40,69 %, форсированная жизненная емкость легких 40,76 %, объем форсированного воздуха при выдохе за 1 секунду 41,29 %, значительное снижение всех показателей. 5. Эхокардиография: фракция выброса 52 %; гипертрофия миокарда левого желудочка, систолическая функция левого желудочка скомпенсирована, уплотнение стенок аорты, дилатация левого предсердия, аритмогенная недостаточность митрального клапана. Установлен основной клинический диагноз: центральный рак верхней доли левого легкого cT2aN2Mo st IIIa, кли-

ническая группа 2. Сопутствующий диагноз: ХОБЛ III стадия; ИБС: аритмический вариант, постоянный нормосистолический тип фибрилляции предсердий с эпизодами асистолии более 3500 мс (имплантированный электрокардиостимулятор); Хроническая сердечная недостаточность II А, функциональный класс 2; Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 3.

Решением консилиума врачей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения больному В. рекомендовано хирургическое лечение в объеме верхней лобэктомии слева. Учитывая исходный респираторный дефицит, связанный с субкомпенсированным течением ХОБЛ, с больным согласовано проведение превентивной ПДТ сразу после торакопластической операции. Добровольное информированное согласие на проведение лечения и использование персональных данных в научных целях у больного получено. В условиях мультимодальной комбинированной анестезии больному проведена операция верхняя лобэктомия слева. Предварительно в асептических условиях выполнена катетеризация эпидурального пространства на уровне Th3–Th4 для дозированного введения 0,25 % раствора ропивакаина эластомерной помпой со скоростью 7 мл/час. После того как верхняя доля левого легкого была удалена и проведен адекватный пневмостаз, больной был переведен на двухлегочную ИВЛ в режиме управления по давлению с постоянной принудительной вентиляцией. Заданный дыхательный объем составлял 460 мл, частота дыхания (ЧД) 16 в минуту, минутный объем дыхания (МОД) 4,9 л/мин, фракция кислорода во вдыхаемой смеси (Fraction of Inspired Oxygen FiO₂) 45 %, насыщение SpO₂ 97 %. Газовый состав артериальной крови при этом соответствовал нормальным показателям: pCO₂ 4,2 мм рт. ст., pO₂ 135 мм рт. ст., pH 7,332, BE 5,4 ммоль/л, HCO₃ 29,2 ммоль/л, SpO₂ 92 %. Контролировали данные показатели в связи с исходным заболеванием ХОБЛ тяжелой степени тяжести, а также из-за значительного снижения площади оксигенирующей поверхности, как следствие полной резекции анатомической доли левого легкого. После завершения операции на легком в условиях продолжающейся анестезии было проведено дополнительное хирургическое вмешательство – превентивная ПДТ. Для этого в анатомической зоне выше или ниже отно-

сительно перешейка щитовидной железы производился небольшой разрез с последующей пункцией адаптированной иглой 14 G с канюлей. Затем по тонкому проводнику в трахею вводили винтообразный буж и формировали стому [11] (рис. 1). Следует указать преимущества ПДТ. Это минимизация травмы трахеи и инфицирования окружающих тканей. Дилатационная трахеостомия значительно снижает развитие легочных инфекций, уменьшает сроки госпитализации пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [12].

На момент окончания операции, в связи с высокой вероятностью развития критической ДН, респираторное обеспечение больного было продолжено в режиме вспомогательной-принудительной вентиляции по давлению (Pressure support ventilation (PCV)). При этом в режиме ИВЛ на каждое дыхательное усилие больного аппарат инициирует вспомогательный вдох. Под контролем динамики газового состава крови, через 6 часов после операции больной переведен в режим синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV)). В данном режиме при недостаточном самостоятельном дыхании больного запрограммирован внеочередной аппаратный вдох. Отсутствие оротрахеальной интубационной трубки обеспечивало более комфортную и функционально адекватную вентиляцию без дополнительной седации пациента. Больной находился на ИВЛ в полном сознании, признаки дискомфорта отсутствовали. Однако по показателям газового состава крови у больного

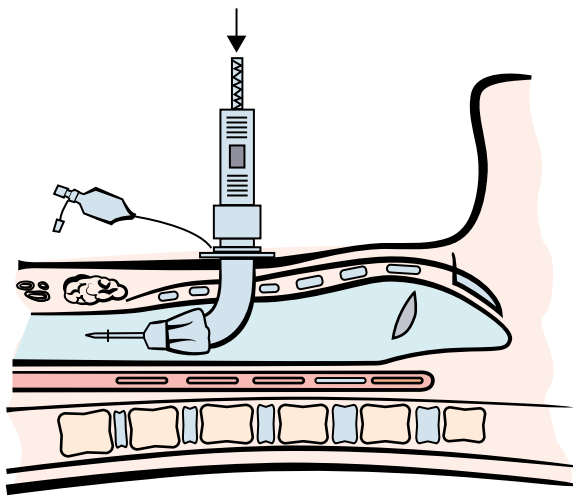


Рис. 1. Схема пункционно-дилатационной трахеостомии [11]

был выявлен определенный дефицит газообмена. При индивидуальном подборе параметров вспомогательной ИВЛ пациенту комфортнее всего было в режиме синхронизированной вентиляционной поддержки по давлению с фиксированным объемом (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation-Volume Guarantee (SIMV-VG)). Этот режим вентиляции восприимчив к минимальными дыхательными усилиями больного с возможностью максимальной коррекцией респираторного обеспечения. При этом больной не испытывал лишнего мышечного напряжения и функционального дискомфорта. В течение двух суток признаков нарастания гипоксии и гиперкапнии не зафиксировано. При появлении устойчивой динамики самостоятельных инспираторных усилий без признаков мышечного истощения пациент был переведен в режим спонтанной вентиляции с постоянным положительным давлением в дыхательных путях в конце выдоха. Преимуществом данного режима вентиляции является гарантированное обеспечение газообмена, что обеспечивается инициацией аппаратной дыхательной поддержки в случаях изменения механики дыхания пациента. При проведении теста спонтанного дыхания для больных ХОБЛ (ЧД 24 в минуту, $SpO_2 > 88\%$ и $PaO_2 \geq 65$ мм рт. ст., отсутствие отрицательной динамики показателей гемодинамики и мышечной усталости) пациент В. отлучен от аппаратной вентиляции. Далее, кислородо-воздушная смесь в условиях трахеостомии подавалась высокопоточным генератором AIRVO-2 (поток 5 л/мин, температура 35° , $FiO_2 45\%$) на этом фоне насыщение кислородом крови составило 97 %. В раннем послеоперационном периоде больной получил стандартную медикаментозную терапию, которая включала либеральную инфузионную, антибактериальную и ингаляционную терапию (муколитики и бронходилататоры), профилактику тромбогенных осложнений. За всё время нахождения больного на заместительной респираторной поддержке жизнеугрожающих осложнений зафиксировано не было. Несколько эпизодов нарушения ритма купированы в короткий срок, тромбогенные осложнения отсутствовали. На 8-е сутки больной переведен в хирургическое отделение для продолжения планового лечения.

Клинический случай 2

Больной П., 68 лет обратился в клинко-диагностическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации с жалобами на длительный и малопродуктивный кашель, одышку. После комплексного обследования выявлен центральный рак левого легкого, cT3N2M0 st IIIb, клиническая группа 2. Сопутствующий диагноз: ХОБЛ III стадия; Стенокардия напряжения, функциональный класс 3. Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 3. Больному, согласно стандартам лечения, рекомендовано хирургическое лечение в объеме верхней лобэктомии слева. Некоторые данные исследований: 1. Гистологический анализ: плоскоклеточная карцинома. 2. Значительные нарушения функции внешнего дыхания. 3. Эхокардиография: мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, стеноз устья левой коронарной артерии до 50 %. После всестороннего обследования больному выполнена операция: торакотомия, верхняя лобэктомия слева. Этапы операции и анестезиологическое обеспечение соответствовали стандартам лечебной помощи больным РЛ. С учетом исходных кардиальных нарушений и явного дефицита показателей респираторной функции, первые сутки после операции больной находился на продленной ИВЛ. Вентиляционное обеспечение осуществлялось по средствам стандартной интубации трахеобронхиального дерева однопросветной интубационной трубкой. На вторые сутки после операции при полном восстановлении сознания и мышечного тонуса, а также нормальных показателей газового состава артериальной крови больной экстубирован и переведен на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ). В течение суток клинико-лабораторных нарушений не было. Тем не менее, к концу третьих суток после операции отмечен эпизод синусовой тахистолитии, который сопровождался критической гипотонией и выраженным респираторным дефицитом. Несмотря на активную оксигенотерапию, насыщение крови кислородом крови стремительно снижалось. Проведена интенсивная терапия, направленная на восстановление нормального сердечного ритма и параметров артериального давления. Для предотвращения критической респираторной недостаточности в экстренном порядке выполнена интубация трахеи эндотрахеальной трубкой. В течение суток состояние больного было крайне тяжелым, без признаков стабилизации. Решением консилиума врачей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации рекомендовано выполнить дополнительное вмешательство в объеме трахео-

стомии. Последующие 16 суток больной находился на ИВЛ с различными адаптированными режимами. При самостоятельном респираторном обеспечении без выраженного клинико-лабораторного дефицита больной отлучен от ИВЛ и переведен на НИВЛ высокопоточным генератором AIRVO-2 в условиях трахеостомии. На 20-е сутки больной в стабильном состоянии переведен в хирургическое отделение. Однако на 22-е сутки у него зафиксирован эпизод нарушения сердечного ритма с признаками гемодинамического и респираторного дефицита. Больной в экстренном порядке госпитализирован в отделение реанимации для коррекции критических нарушений. Объективные данные: сознания оглушение I, кожные покровы бледные, цианотичные, гемодинамика с тенденцией к гипотензии, АД 67/52 мм рт. ст., ЧСС 128 в минуту, фибрилляция предсердий, SpO₂ 76 %. После экстренной инсuffляции увлажненной кислородо-воздушной смесью высокопоточным аппаратом AIRVO-2 с заданными параметрами: поток 38 л/мин, температура 32°, FiO₂ 75 % отмечено быстрое восстановление SpO₂ до уровня 93 %. Последующие сутки параметры Airvo: FiO₂ – 40 %, поток – 26 л/мин, при этом SpO₂ 98 %. Больной еще 3 суток находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, затем при полной стабилизации функционального состояния переведен в профильное отделение для продолжения лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенных клинических примерах рассматриваются подходы радикального хирургического лечения РЛ у больных с крайне низкими функциональными респираторными резервами, обусловленными суб- и декомпенсированным течением ХОБЛ (III и IV стадии).

При резектабельных формах РЛ стандартное хирургическое лечение предусматривает удаление или резекцию легкого, что снижает общую площадь дыхательной поверхности легочной ткани и оксигенацию. Данная ситуация наиболее опасна для пациентов с ХОБЛ, у которых в послеоперационном периоде имеет место бронхоконстрикция и усугубление обструктивных проявлений в легких с уже исходно измененным газообменом. Эти изменения сопровождаются критическим нарушением вентиляционно-перфузионного отношения, т. е. альвеолярной вентиляции и сердечного выброса с усугублением гипоксии [3]. Помимо этого, любые

факторы, вызывающие усиленные нагрузки на дыхательную мускулатуру (нарушение эвакуации бронхиального секрета, повышение гиперинфляции легких) снижают альвеолярную вентиляцию и приводят к нарастанию гиперкапнии. Повышенная легочная гиперинфляция приводит к увеличению положительного давления в конце выдоха, что также увеличивает нагрузку на респираторный аппарат и повышает респираторное усилие. Возникает замкнутая цепь патологических реакций с отсутствием адекватного газообмена и развитием тканевой гипоксии [8]. Недостаточность активной дренажной функции бронхолегочной системы на фоне затяжного воспалительного процесса в бронхах, изменение архитектоники нормального кровотока и формирование ателектазированных участков в ткани легкого дополнительно осложняет ситуацию. В результате малоэффективное обогащение органов кислородом приводит к каскаду неконтролируемых реакций с фатальными последствиями для больного [3]. По нашему мнению, избежать жизнеугрожающее осложнение респираторного характера на ранних сроках после операции и вместе с тем снизить летальность возможно при рациональном применении искусственной вентиляционной поддержки в условиях упреждающей ПДТ.

Данные клинические примеры демонстрируют очевидное преимущество превентивной ПДТ, которая позволяет своевременно менять тактику респираторного обеспечения в раннем послеоперационном периоде и лечения в целом (клинический случай 1). Плановое проведение ПДТ позволяет избежать экстренных мероприятий по замещению респираторной функции без повторной и агрессивной

трансларингеальной интубации трахеи, а применение адаптированных-интеллектуальных режимов ИВЛ исключает дополнительную седацию, миорелаксацию и анальгезию у больных РЛ с тяжелыми формами ХОБЛ. Клинический случай 2 показывает, что экстренное замещение дыхательной функции больного имеет значительные сложности в плане лечения и прогноза течения заболевания, а также увеличивает продолжительность его нахождения в отделении интенсивной терапии.

По данным открытых источников РФ мы не обнаружили описание подобной медицинской методики. В этой связи авторами предложен и запатентован «Способ профилактики декомпенсированной дыхательной недостаточности после радикального хирургического лечения рака легкого у пациентов с тяжелыми формами хронической обструктивной болезни легких» (Патент на изобретение № 2829259 от 30.10.2024 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические случаи продемонстрировали эффективность проведения превентивной пункционно-дилатационной трахеостомии и адаптированных-интеллектуальных режимов ИВЛ при возникновении urgentных респираторных состояниях с декомпенсацией дыхания у больных резектабельными формами РЛ в сочетании с ХОБЛ. Применение метода представляется перспективным в полноценном противоопухолевом лечении больных РЛ с крайне низкими функциональными резервами, обусловленными суб- и декомпенсированным течением ХОБЛ.

Список источников

1. Кит О. И., Туркин И. Н., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В. и др. Последовательная бронхопластическая верхняя лобэктомия – хирургический компонент мультимодального лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(3):143–150. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-3-143-150>, EDN: DGVUWW
2. Мерабишвили В. М., Юркова Ю. П., Щербаков А. М., Левченко Е. В., Барчук А. А., Кротов Н. Ф. и др. Рак легкого. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). Вопросы онкологии. 2021;67(3):361–367. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-361-367>, EDN: MHNNMT
3. McIntyre A, Ganti AK. Lung cancer-A global perspective. J Surg Oncol. 2017 Apr;115(5):550–554. <https://doi.org/10.1002/jso.24532>
4. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2023 Apr;61(4):2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
5. Авдеев С. Н., Лещенко И. В., Айсанов З. Р., Архипов В. В., Белевский А. С., Овчаренко С. И. и др. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. Терапевтический архив. 2024;96(3):292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>, EDN: ZDUCDN

6. Добнер С. Ю., Федосенко С. В., Родионов Е. О., Яровой Н. Д., Петров В. А., Тузиков С. А. и др. Рак легкого у больных ХОБЛ и факторы, ассоциированные со снижением их выживаемости. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(3):41–49. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-41-49>, EDN: BMYBMY
7. Batchelor TP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery Society and the European Society of Thoracic Surgeons. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2019; (55):91–115. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy>
8. Авдеев С. Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(2):75–82. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>, EDN: ZIZXKP
9. Burton BN, Khoche S, A'Court AM, Schmidt UH, Gabriel RA. Perioperative Risk Factors Associated With Postoperative Unplanned Intubation After Lung Resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Aug;32(4):1739–1746. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.01.032>
10. Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, Tremper KK, Shanks A, Kheterpal S. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011 Jul;115(1):44–53. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31821cf6de>
11. Старков Ю. Г., Лукич К. В., Джантуханова С. В., Плотников Г. П., Замолотчиков Р. Д., Зверева А. А. Опыт эндоскопически ассистированных дилатационных трахеостомий при лечении больных с COVID-19. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020;(12):16–21. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202012116>, EDN: QSENZR
12. Письменный В. И., Серегин А. С., Кривошеков Е. П., Романов В. Е., Штейнер М. Л., Цымбалюк В. В. и др. Осложнения трахеостомии и их профилактика у пациентов хирургического профиля. Врач. 2021;32(10):54–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-10>, EDN: YILUMG

Информация об авторах:

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

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

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

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

Смирнов Алексей Андреевич – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-0219>, SPIN: 5648-1110, AuthorID: 1111489

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Сугак Елизавета Юрьевна – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2231-476X>, SPIN: 5550-8189, AuthorID: 1263635

Вклад авторов:

Розенко Д. А. – научное редактирование;
Харагезов Д. А. – дизайн исследования;
Попова Н. Н. – написание статьи;
Тихонова С. Н. – формулировка цели исследования;
Смирнов А. А. – анализ результатов;
Статешный О. Н. – клиническое сопровождение исследования;
Сугак Е. Ю. – клиническое сопровождение исследования.

Современные представления о возможности фотодинамической терапии в лечении предопухолевых заболеваний вульвы: обзор литературы

Н. А. Шаназаров^{1✉}, С. В. Зинченко², С. Д. Кисикова¹, М. А. Алчимбаева¹, К. С. Сейтбекова¹,
И. З. Галиев², М. И. Ибрагим³

¹ РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан

² ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация

³ Медицинский центр «Айя», г. Астана, Республика Казахстан

✉ tayson87@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Предопухолевые заболевания вульвы, такие как дисплазия и лейкоплакия и крауроз, представляют собой значимую проблему в гинекологии, поскольку их прогрессирование может привести к развитию инвазивного рака, что ставит под угрозу здоровье и жизнь женщин. Современные методы лечения, включая хирургическое вмешательство и местные препараты, не всегда обеспечивают должную эффективность, что подчеркивает важность поиска альтернативных подходов. Фотодинамическая терапия (ФДТ), являющаяся инновационным методом, показывает многообещающие результаты в лечении предопухолевых и ранних опухолевых заболеваний, включая те, что затрагивают слизистые оболочки вульвы. Этот метод, воздействуя на патологические клетки с помощью светочувствительных препаратов и света, минимизирует повреждения здоровых тканей, что делает его перспективным в клинической практике. Новизна данного исследования заключается в систематическом анализе применения ФДТ именно для лечения предопухолевых заболеваний вульвы, что до сих пор малоизучено.

Цель исследования. Изучить эффективность различных способов лечения предопухолевых заболеваний вульвы с углублением на фотодинамическую терапию (по данным литературы).

Материалы и методы. Проведен поиск литературы в базах данных Pubmed, Google Scholar, ClinicalTrial.gov, The Cochrane Library, NICE, eLIBRARY и КиберЛенинка на английском и русском языках, опубликованной в течение последних 5 лет. Также изучены общемировые статистические данные опухолей женских половых органов, в особенности в Российской Федерации и Республике Казахстан. По результату поискового запроса вышеуказанных баз данных было представлено 5 369 статей. В общей сложности в настоящем обзоре рассмотрено 50 научных статей, изучающих различные способы лечения предопухолевых заболеваний вульвы.

Результаты. Результаты исследования показали, что традиционные методы лечения предопухолевых заболеваний вульвы имеют ограниченную эффективность и могут вызывать побочные эффекты. В то же время фотодинамическая терапия продемонстрировала высокую клиническую эффективность, улучшая состояние тканей с минимальными повреждениями здоровых клеток. Метод показал хорошие результаты в уменьшении гиперкератоза и дисплазии, с низким уровнем рецидивов и быстрой регенерацией, а также хорошей переносимостью и безопасностью.

Заключение. ФДТ может обеспечить высокую эффективность в регрессии заболевания и клиренсе вируса папилломы человека (ВПЧ), а также способствовать снижению рецидивов предопухолевых заболеваний вульвы.

Ключевые слова: лейкоплакия вульвы, крауроз вульвы, склерозирующий лишай вульвы, интраэпителиальная неоплазия вульвы, SIL вульвы высокой степени тяжести, HSIL вульвы, этиология, патогенез, онкогенность

Для цитирования: Шаназаров Н. А., Зинченко С. В., Кисикова С. Д., Алчимбаева М. А., Сейтбекова К. С., Галиев И. З., Ибрагим М. И. Современные представления о возможности фотодинамической терапии в лечении предопухолевых заболеваний вульвы: обзор литературы. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 49-59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-6>, <https://elibrary.ru/stqzkm>

Для корреспонденции: Шаназаров Насрулла Абдуллаевич – д.м.н., профессор заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, проспект Мангилик Ел, д. 80
E-mail: tayson87@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>
SPIN: 6224-3395, AuthorID: 633414
ResearcherID: A-9433-2019
Scopus Author ID: 57207467603

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

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

Статья поступила в редакцию 24.12.2024; одобрена после рецензирования 02.05.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Шаназаров Н. А., Зинченко С. В., Кисикова С. Д., Алчимбаева М. А., Сейтбекова К. С., Галиев И. З., Ибрагим М. И., 2025

Modern methods of treatment of precancerous vulvar diseases, with a focus on photodynamic therapy: literature review

N. A. Shanazarov^{1✉}, S. V. Zinchenko², S. D. Kisikova¹, M. A. Alchimbaeva¹, K. S. Seitbekova¹, I. Z. Galiev², M. I. Ibragim³

¹ Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan

² Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

³ Medical Center "Aya", Astana, Republic of Kazakhstan

✉ tayson87@mail.ru

ABSTRACT

Precancerous diseases of the vulva, such as dysplasia and leukoplakia and lichen sclerosus, are a significant problem in gynecology, since their progression can lead to the development of invasive cancer, which endangers the health and life of women. Modern treatment methods, including surgery and topical medications, do not always provide adequate effectiveness, which underscores the importance of finding alternative approaches. Photodynamic therapy (PDT), which is an innovative method, shows promising results in the treatment of precancerous and early tumor diseases, including those affecting the mucous membranes of the vulva. This method, acting on pathological cells with the help of photosensitive drugs and light, minimizes damage to healthy tissues, which makes it promising in clinical practice. The novelty of this study lies in the systematic analysis of the use of PDT specifically for the treatment of precancerous diseases of the vulva, which is still poorly understood.

Purpose of the study. To study the effectiveness of various methods of treating precancerous diseases of the vulva, with a focus on photodynamic therapy (via literature review).

Materials and methods. A literature search for studies published over the past 5 years was conducted in the Pubmed, Google Scholar, ClinicalTrial.gov, The Cochrane Library, NICE, eLIBRARY and CyberLeninka databases in English and Russian. Global statistical data on tumors of the female genital organs were also studied, especially in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. As a result of a search query, 5,369 articles were submitted to the above databases. In total, this review examines 50 scientific articles exploring various methods of treating precancerous diseases of the vulva.

Results. The results of the study showed that various treatments for precancerous vulvar diseases, including surgical and drug approaches, have limited effectiveness and may be accompanied by side effects such as scarring or recurrence. At the same time, photodynamic therapy has demonstrated high clinical efficacy, providing significant improvement in tissue condition with minimal damage to healthy cells. The method has shown good results in reducing pathological changes such as hyperkeratosis and dysplasia, with a low recurrence rate and rapid tissue repair. In addition, PDT has demonstrated good tolerability and safety, which confirms its promise as an effective and minimally invasive method of treating precancerous diseases of the vulva.

Conclusion. PDT can provide high efficiency in disease regression and human papillomavirus (HPV) clearance, as well as help reduce the recurrence of precancerous vulvar diseases.

Keywords: vulvar leukoplakia, vulvar kraurosis, vulvar lichen sclerosus, vulvar intraepithelial neoplasia, High-grade SIL of the vulva, vulval HSIL, etiology, pathogenesis, oncogenicity

For citation: Shanazarov N. A., Zinchenko S. V., Kisikova S. D., Alchimbaeva M. A., Seitbekova K. S., Galiev I. Z., Ibragim M. I. Modern methods of treatment of precancerous vulvar diseases, with a focus on photodynamic therapy: literature review. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 49-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-6>, <https://elibrary.ru/stqzkm>

For correspondence: Nasrulla A. Shanazarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Strategic Development, Science and Education, RSE "Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan" on REU, Astana, Republic of Kazakhstan
Address: 80 Mangilik Avenue, Astana 010000, Republic of Kazakhstan
E-mail: tayson87@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>
SPIN: 6224-3395, AuthorID: 633414
ResearcherID: A-9433-2019
Scopus Author ID: 57207467603

Funding: this work was not funded

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

The article was submitted 24.12.2024; approved after reviewing 02.05.2025; accepted for publication 12.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Рак преддверия вульвы (или рак вульвы) представляет собой злокачественное новообразование, развивающееся на наружных половых органах женщины, включая вульву, клитор и половые губы. Это относительно редкое заболевание, которое составляет менее 5 % всех случаев рака половой системы у женщин, однако оно имеет значительное влияние на здоровье и качество жизни пациенток [1].

Согласно данным ВОЗ, в 2022 г. было зарегистрировано около 20 млн новых случаев онкологических заболеваний и 9,7 млн смертей. Предполагаемое количество людей, которые были живы в течение 5 лет после постановки диагноза рак, составило 53,5 млн. Примерно у 1 из 5 человек рак развивается в течение жизни, примерно 1 из 9 мужчин и 1 из 12 женщин умирает от этого заболевания [2].

Во всем мире смерть от рака женских половых органов (далее – ЖПО) – вульвы, влагалища, шейки матки, матки, яичников – составляет примерно 15 % всех случаев смертельных исходов от рака у женщин. По оценкам китайских исследователей, в 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 1 472 801 новых случаев и 680 041 смертей, связанных с раком женских половых органов [3].

Согласно данным GLOBOCAN ВОЗ (2022) [4], рак вульвы находится на 4-м месте по показателям распространенности во всем мире, также аналогично в Российской Федерации и Республике Казахстан (РФ и РК). Глобально ежегодно фиксируется 47 336 новых случаев (0,83 на 100 000 населения) и 18 579 смертей (0,30 на 100 000). В РФ заболеваемость рака ЖПО составляет 1,1, а смертность 0,51 на 100 000 населения. В РК заболеваемость и смертность схожи с мировыми глобальными данными: 0,92 на 100 000 и 0,34 на 100 000 соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что рак вульвы характеризуется низким уровнем распространенности и смертности.

К тому же, по прогнозам исследователей, если заболеваемость останется стабильной, а рост населения и старение населения продолжат увеличиваться в соответствии с последними тенденциями, то к 2040 г. во всем мире повысится уровень заболеваемости раком на 55 % по сравнению 2024 г. (приблизительно 28 млн новых случаев) [5], а к 2050 г. будет зарегистрировано более чем 35 млн новых случаев рака, что больше на 77 % [2].

Цель исследования: изучить эффективность различных способов лечения предопухолевых заболеваний вульвы с углублением на фотодинамическую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск литературы в базах данных Pubmed, Google Scholar, ClinicalTrial.gov, The Cochrane Library, NICE, eLIBRARY, КиберЛенинка с использованием следующих ключевых слов: лейкоплакия вульвы, крауроз вульвы, склерозирующий лишай вульвы, интраэпителиальная неоплазия вульвы, SIL вульвы высокой степени тяжести, HSIL вульвы этиология, этиология, патогенез, патогенетическое развитие, онкогенность. Критерии исключения включали отсутствие соответствия ключевым словам, низкое качество или недостаточную информацию в статьях. В итоге было проанализировано 50 статей, которые исследуют различные аспекты лечения и патогенеза предопухолевых заболеваний вульвы.

Были включены следующие типы статей на английском и русском языках: систематический обзор, метаанализ, обзор, руководство, рандомизированное контролируемое исследование, клиническое исследование. Глубина поиска составила 5 лет (с 2019 г. по июль 2024 г.).

Также были изучены общемировые статистические данные опухолей ЖПО, в особенности в Российской Федерации и Республике Казахстан.

На протяжении многих лет для обозначения заболеваний вульвы использовались разные термины, что приводило к различиям толкования клиницистами и патоморфологами. В связи с этим, в 1993 г. Международное общество по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) совместно с Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) разработали и внедрили новую классификацию заболеваний вульвы, основанную на патоморфологических изменениях тканей наружных ЖПО. Эта классификация, принятая и широко используемая по всему миру, включает три основные группы [6–8]:

- предопухолевые заболевания (склероатрофический лишай, плоскоклеточная гиперплазия, другие дерматозы);
- интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN), которая делится на VIN 1 (легкая дисплазия), VIN 2 (средняя дисплазия), VIN 3 (тяжелая дисплазия)

и рак *in situ*) и неплоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию (болезнь Педжета, меланома *in situ*);

– инвазивный рак.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью терапии является устранение зуда в гениталиях, который является серьезной проблемой для пациента. Лечение зуда вульвы можно разделить на четыре этапа: выявление основного заболевания; восстановление барьерной функции кожи; уменьшение любых воспалительных осложнений; и устранение цикла зуда психологическими методами. Бессимптомные случаи склерозирующего лишая вульвы (СЛВ) также нуждаются в лечении. Местные кортикостероиды являются золотым стандартом лечения этой группы пациентов. Используются сильнодействующие кортикостероидные мази или кремы. В соответствии с результатами клинических исследований, они облегчают симптомы почти у всех пациентов: примерно в 70 % случаев проявления полностью исчезают, а в 20 % наблюдается полное восстановление кожи [9].

Лечение лейкоплакии вульвы представляет собой значительную сложность из-за разнообразия факторов, включающих вульвовагинальный дисбиоз на фоне иммунных нарушений и отсутствие единого патогенетического подхода к терапии [10]. Нарушения микрофлоры и иммунные дисфункции поддерживают патологические процессы кератинизации, создавая риск рецидива и затрудняя восстановление эпителия. Как следствие, рецидив гиперпластической дистрофии наблюдается в 45–67 % случаев [11].

Согласно данным Европейского руководства по лечению заболеваний вульвы от 2021 г., лечение склерозирующего лишая (СЛ) включает использование ультрасильных или сильнодействующих местных стероидов (например, клобетазола пропионат, мометазона фуроат) в качестве первой линии терапии для генитального СЛ, с обязательным соблюдением режима применения. Для поддержания ремиссии эффективны проактивные мази (мометазона фуроат 0,1 %, клобетазола пропионат 0,05 %). При вторичной инфекции применяются антибактериальные и противогрибковые средства. Альтернативные методы второй линии включают топические ингибиторы кальциневрина, системные ретиноиды, фототерапию, терапию, хирургическое

вмешательство (только при сопутствующих изменениях), а также стволовые клетки и PRP плазму (низкий уровень доказательности). Хирургическое вмешательство может потребоваться для лечения спаек и рубцевания, но противопоказано при активном воспалении.

Лечение интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) при HSIL включает следующие методы: хирургическое лечение остается основным выбором, однако связано с высокой частотой рецидивов и негативным влиянием на качество жизни и половую функцию. Также применяются крем имиквимод (модификатор иммунного ответа с противовирусными и противоопухолевыми свойствами) (GRADE 1B), лазерная CO₂-терапия, петлевая электрохирургическая эксцизия (LEEP) и хирургическое иссечение методом холодно-плазменной коагуляции. В некоторых случаях возможно наблюдение без лечения, ожидание спонтанной регрессии. Для дифференцированной вульварной интраэпителиальной неоплазии (dVIN) предпочтительным является хирургическое иссечение методом холодно-плазменной коагуляции [12].

Согласно Бюллетеню Американского колледжа акушеров и гинекологов для начального лечения склерозирующего лишая рекомендуется использование местной кортикостероидной мази средней или высокой эффективности, таких как 0,05 % мазь с клобетазола пропионатом или 0,1 % мазь с мометазона фуроатом. Согласно рекомендациям экспертов, в частности Британской ассоциации дерматологов, клобетазол пропионат следует наносить один раз в день на ночь в течение 4 недель, затем чередовать на ночь в течение следующего месяца, а после дважды в неделю в течение 4 недель. Необходимо наблюдение через 3 месяца для оценки реакции на терапию и корректности применения препарата. Пациенты должны обращаться за медицинской помощью при появлении стойких изъязвлений или новообразований; в таких случаях важна биопсия для исключения интраэпителиальной неоплазии или инвазивного плоскоклеточного рака. Рандомизированное исследование 27 пациентов со склерозирующим лишаем показало, что двукратное еженедельное применение 0,1 % мази мометазона фуроата в течение 56 недель эффективно предотвращает рецидивы без побочных эффектов [13]. Проспективное когортное исследование с участием 507 пациентов, наблюдавшихся не менее 2 лет, продемонстрировало, что соблюдение

режима длительной терапии кортикостероидами (определяемое как «постоянное» или «в большинстве случаев») значительно превосходит частичное соблюдение по контролю симптомов (93,3 % против 58,0 %; $p < 0,001$), предотвращению спаек и рубцевания (3,4 % против 40,0 %; $p < 0,001$) и снижению распространенности рака вульвы (0 % против 4,7 %; $p < 0,001$) [14].

Исследование Gallio N. и соавт. (2024) выявило высокий риск развития как первичной, так и рецидивирующей плоскоклеточной карциномы вульвы у пациенток с dVIN. Было рекомендовано оптимизировать раннее выявление заболеваний, длительное наблюдение и адекватное местное лечение ультрапотентными кортикостероидами [15].

Также исследование, проведенное Рора А. и соавт. (2024), показывает, что сильнодействующие местные кортикостероиды в настоящее время широко признаны наиболее эффективным методом лечения для достижения ремиссии при СЛВ. Но с учетом потенциальных осложнений долгосрочного лечения, понимание эволюции СЛВ в период полового созревания становится особенно важным для определения необходимости агрессивных или более консервативных терапевтических вмешательств. Новые методы лечения СЛВ, включая PRP (плазму, обогащенную тромбоцитами), терапию стволовыми клетками и лазерную терапию на энергетической основе, такие как фракционный углекислотный лазер (CO_2) и лазер на иттрий-алюминиевом гранате, допированном неодимом (Nd-YAG), исследуются для выявления более эффективных вариантов, чем сильнодействующие местные кортикостероиды. В настоящее время применение мази клобетазол 0,05 % на ежедневной основе в течение 4–12 недель является золотым стандартом для лечения СЛВ [16].

В последние годы появляется все больше данных относительно эффективности использования PRP в различных областях медицины [17]. Основой действия различных разновидностей PRP является высвобождение биологически активных факторов из α -гранул тромбоцитов. Определенный вклад в действие PRP также вносят содержащиеся в некоторых ее разновидностях лейкоциты и фибрин, а также прочие компоненты (например, гиалуроновая кислота). Активированная PRP обладает большей биологической активностью по сравнению с неактивированной. Препараты PRP широко используются в области травматологии,

косметологии и трихологии, хирургии и проктологии, гинекологии и урологии [18, 19]. Метод основан на заборе 10–20 мл собственной цельной крови пациента, которая помещается в специализированную пробирку и подвергается центрифугированию для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Несколько миллилитров этой обогащенной плазмы вводятся в поврежденную ткань, где она способствует ускорению процесса восстановления и регенерации клеток. Существует несколько типов пробирок для препаратов PRP: пробирка, предназначенная для получения аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами, с пролонгированной дегрануляцией тромбоцитов, что обеспечивает максимальный эффект регенерации тканей; пробирка, предназначенная для получения аутологичного тромбино-фибринового геля, который служит объемным матриксом и активатором дегрануляции факторов роста тромбоцитов, образующихся в указанной ранее пробирке; пробирка для получения запатентованной комбинации гиалуроновой кислоты и плазмы, обогащенной тромбоцитами [20]. Введение плазмы периодическими курсами демонстрирует устойчивый положительный эффект даже у тех женщин, для которых стандартная терапия глюкокортикоидами оказалась неэффективной [21].

В литературе описаны клинические случаи улучшения гистологической картины и показателей индекса женской сексуальной функции после плазмотерапии [22–24]. В исследовании Behnia-Willison F. и соавт. ($n = 28$) пациентки с СЛВ, не поддающиеся стероидной терапии, получали инъекции PRP 3 раза с интервалом 4–6 недель и повторно через год во все пораженные участки вульвы. У пациенток наблюдались клинические улучшения, включая уменьшение размеров поражений, у 28,6 % из них наблюдалось полное исчезновение поражений после курса PRP-терапии. Автор исследования заключил, что инъекции PRP можно рассматривать как эффективный метод лечения СЛВ [25]. Хотя использование препаратов PRP обычно эффективно и безопасно, есть ряд противопоказаний, при которых следует проявлять осторожность. Они включают тромбоцитопению, септицемию, синдром дисфункции тромбоцитов и экзогенных заболеваний, гипофибриногеномию, системные заболевания соединительной ткани, анемию, также использование кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до процедуры [18].

Согласно исследованиям, на фоне проводимой лазерной терапии у пациенток наблюдался значительный регресс жалоб, связанных с дистрофическими заболеваниями вульвы, к тому же отмечалось повышение степени удовлетворенности качеством сексуальной жизни. Пациентки контрольной группы, применявшие локальные глюкокортикостероиды, отмечали возобновление симптомов зуда в области вульвы, что потребовало продолжения поддерживающей терапии до 6 мес. и указывало на кратковременный эффект глюкокортикостероидов [26, 27].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является рекомендованным методом лечения предопухолевых заболеваний вульвы [28–30]. Механизм ФДТ основан на использовании фотосенсибилизаторов в сочетании с видимым светом определенной длины волны для получения кислорода и свободных радикалов, что приводит к апоптозу и некрозу клеток в области поражения, не затрагивая окружающие нормальные ткани и клетки [31–33].

Исследования показывают, что ФДТ может облегчить клинические симптомы и признаки, такие как зуд и потеря эластичности кожи, путем улучшения микроциркуляции в очагах поражения, регулирования местной клеточной иммунной функции, стимуляции активности фибробластов и синтеза коллагена I и III типов [34, 35].

Также некоторые исследователи отмечают, что применение куркумина с ФДТ может стать многообещающей терапией при лечении поражений вульвы, приведя к гибели только клеток, подвергнутых облучению [36, 37], так как куркумин является природным биоактивным соединением с противоопухолевыми свойствами. Использование наночастиц, содержащих куркумин, может обеспечить лучшую эффективность этого соединения в терапии, потому что они достигают хорошей биосовместимости и не проявляют цитотоксичности [38, 39].

Кроме того, имеются доклинические исследования для потенциального использования других типов молекул в ФДТ, которые способны разрушать предраковые и раковые клетки [40, 41]: индоцианиновый зеленый (ICG) [42], метиленовый синий краситель [43], фталоцианин цинка, другие производные хлорофилла, кроме хлорина Е6 [44], метиловый фиолетовый (метилфиолет) [45], бактериохлорины [46], фуллерены [47, 48], молекулы ксантена (эозин и эритрозин) [49].

На фоне применения ФДТ у 95 % пациенток наблюдалась полная клиническая ремиссия, подтвер-

жденная цитологическими и морфологическими исследованиями. Это свидетельствует о высокой эффективности ФДТ как органосохраняющего метода лечения, который обладает минимальным уровнем побочных эффектов.

Maździarz A. (2019) применял 5 % аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) с 2 % диметилсульфоксид, делая 10 процедур с недельным интервалом, что привело к частичной ремиссии и отрицательным результатам на ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) у 50 % пациентов. Li Z. и соавт. (2020) использовали 20 % 5-АЛК с меньшим числом процедур (4–9), что дало значительное уменьшение симптомов у 92,31 % пациентов, хотя рецидивы наблюдались у 20 %. Zhang F. и соавт. (2021) и Zielińska A. и соавт. (2021) применяли разные концентрации 5-АЛК и режимы процедур. Zhang F. и соавт. наблюдали значительное уменьшение поражений у 56,6 % пациенток и улучшение гистологических результатов. Zielińska A. и соавт. зафиксировали клиническую ремиссию у 75,3 % пациентов, но гистопатологическая ремиссия была низкой (2,7 %). Во всех исследованиях отмечены осложнения, такие как боль и жжение, которые варьировались по степени выраженности и продолжительности. Участники исследований, как правило, испытывали кратковременный дискомфорт, такой как боль и жжение в течение нескольких дней после процедур, а также парестезию, эритему и отек.

Zhou M. и соавт. (2023) отмечают, что фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой (ALA-PDT) продемонстрировала такую же клиническую эффективность, как и хирургическое вмешательство при лечении SIL вульвы, но с более мягкими побочными эффектами и сохранением целостности структуры вульвы. В проспективном исследовании Han Q. и соавт. (2022) наблюдаются случаи рецидива, что указывает на необходимость длительного наблюдения и возможное повторное лечение для достижения лучшего клиренса ВПЧ. Также в исследованиях сообщается о различных осложнениях, включая зуд и небольшую боль. Эти данные свидетельствуют о высоком потенциале 5-ALA терапии в лечении VIN, но подчеркивают важность дальнейшего мониторинга и управления возможными осложнениями и рецидивами.

В недавнем исследовании Авин М. и Гомберг М. А. (2024) сравнили эффективность лечения пациентов, страдающих инволютивными изменениями вульвы, с применением ФДТ и ФДТ комбинированную с PRP плазмотерапией. В результате,

статистически значимой разницы в эффективности влияния на качество жизни выявлено не было ($p = 0,07$), однако комбинирование ФДТ с PRP показало значительное уменьшение таких проявлений, как жжение и сухость, при этом побочных эффектов не наблюдалось ($p < 0,001$), что в дальнейшем позитивно повлияло на физическую активность, психоэмоциональное состояние и сексуальную жизнь пациенток [50, 51].

Также одним из основополагающих инструментов в современной терапии предраковых состояний и рака, ассоциированных с ВПЧ, является антимикробная фотодинамическая терапия (aPDT), в частности, благодаря расширяющейся универсальности фотосенсибилизаторов и многочисленным возможностям комбинирования aPDT с другими антимикробными методами лечения для борьбы с локализованными инфекциями. Так, aPDT и ее многочисленные терапевтические комбинации могут стать передовым рутинным методом лечения для борьбы с микроорганизмами [52].

Еще одним методом лечения инволютивных и дистрофических процессов ЖПО является озонобактериофаготерапия, которая согласно данным авторов способствовала восстановлению экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в железах и строме эндометрия [53].

Кроме того, ученые из России отмечают, что в терапии предраковых состояний вульвы очень важен фактор психоэмоционального состояния женщин, при лечении которого эффективны поддерживающая и когнитивно-поведенческая терапия, а также методы отвлечения от негативных внутренних ощущений. Аутогенная тренировка совместно с медитацией могут способствовать улучшению эмоционального фона. Полезной может быть парная терапия, которая включает обсуждение сексуальных проблем и страхов с партнером.

Кроме того, важно проводить обучающие беседы, которые помогают повысить приверженность лечению, так как рекомендации врача могут замедлить прогрессирование заболевания и улучшить состояние пациенток [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение предопухолевых заболеваний вульвы охватывает широкий спектр методов и инструментов, однако применение кортикостероидов местного действия остается золотым стандартом терапии. В последние годы ФДТ зарекомендовала себя как перспективный метод лечения, демонстрируя значительный потенциал в борьбе с предопухолевыми состояниями вульвы.

Существующие исследования показывают, что ФДТ может обеспечивать высокую эффективность в регрессии заболевания и клиренсе ВПЧ, а также способствовать снижению рецидивов. Несмотря на положительные результаты, имеется необходимость дальнейшего изучения и публикации современных рандомизированных клинических исследований и систематических обзоров, которые могли бы обеспечить более обширную и надежную оценку эффективности ФДТ в лечении предраковых состояний вульвы.

Для улучшения понимания и оптимизации процесса лечения предраковых состояний вульвы рекомендуется провести исследования, направленные на изучение комбинированных методов лечения, которые, по некоторым данным, могут привести к улучшению результатов терапии, уменьшению рецидивов и снижению риска осложнений. Исследования комбинированных подходов позволят определить наиболее эффективные стратегии и оптимальные схемы лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Список источников

1. Rafael TS, Rotman J, Brouwer OR, van der Poel HG, Mom CH, Kenter GG, et al. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-)Cancer of the Cervix, Vulva and Penis. J Clin Med. 2022 Feb 19;11(4):1101. <https://doi.org/10.3390/jcm11041101>
2. World Health Organization (WHO). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Доступно по: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>. Дата обращения: 12.05.2025
3. Sun K, Han B, Zeng H, Wang S, Li L, Chen R, et al. Incidence and Mortality of Cancers in Female Genital Organs - China, 2022. China CDC Wkly. 2024 Mar 8;6(10):195–202. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2024.040>

4. World Health Organization (WHO). Mortality, Females, in 2022 Kazakhstan. Доступно по: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=2&group_populations=1&multiple_populations=1&types=1&populations=398. Дата обращения: 12.05.2025
5. Cancer Research UK. Worldwide cancer incidence statistics. Доступно по: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-One>. Дата обращения: 12.05.2025
6. Левченко В. С., Камаев И. А., Ананьин С. А., Гребеникина Е. В., Илларионова Н. А., Королева Е. Н. Возможности фотодинамической терапии в лечении предрака и рака вульвы, рецидива рака вульвы. Поволжский онкологический вестник. 2019;10(1):67–70. EDN: WMPUIA
7. Yordanov A, Tantchev L, Kostov S, Slavchev S, Strashilov S, Vasileva P. Vulvar leukoplakia: therapeutic options. *Prz Menopauzalny*. 2020 Sep;19(3):135–139. <https://doi.org/10.5114/pm.2020.99570>
8. Cohen PA, Anderson L, Eva L, Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):821–828. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000135>
9. Доброхотова Ю. Э., Кононова И. Н., Мандрыкина Ж. А., Семиошина О. Е., Шмакова Н. А. Значение противовирусной терапии в комплексном лечении дистрофических заболеваний вульвы. Актуальные вопросы женского здоровья. 2023;(1):8–12. https://doi.org/10.46393/2713122X_2023_1_8, EDN: LBXQAK
10. Жаров А. В., Колесникова Е. В., Пенжоян Г. А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(6):78–82. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-78-82>, EDN: YRNBPF
11. Van der Meijden WJ, Boffa MJ, Ter Harmsel B, Kirtschig G, Lewis F, Moyal-Barracco M, et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul;36(7):952–972. <https://doi.org/10.1111/jdv.18102>
12. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol*. 2013 Jun;168(6):1316–1324. <https://doi.org/10.1111/bjd.12273>
13. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1061–1067. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0643>
14. Gallio N, Preti M, Jones RW, Borella F, Woelber L, Bertero L, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia long-term follow up and prognostic factors: An analysis of a large historical cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024 Jun;103(6):1175–1182. <https://doi.org/10.1111/aogs.14814>
15. Popa A, Dumitrascu MC, Petca A, Petca RC, Sandru F. Vulvar Lichen Sclerosus: Navigating Sex Hormone Dynamics and Pioneering Personalized Treatment Paradigm. *J Pers Med*. 2024 Jan 8;14(1):76. <https://doi.org/10.3390/jpm14010076>
16. Медведев В. Л., Коган М. И., Михайлов И. В., Лепетунов С. Н. Аутологичная плазма обогащённая тромбоцитами: что это и для чего? Вестник урологии. 2020;8(2):67–77. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77>, EDN: OIADYL
17. Ерашов П. А., Денисенко В. Л. Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP). Ее классификация, получение и использование в медицине на современном этапе (обзор). Вестник ВГМУ. 2022;21(6):18–28. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.18>
18. Mastrogiacomo M, Nardini M, Collina MC, Di Campli C, Filaci G, Cancedda R, et al. Innovative Cell and Platelet Rich Plasma Therapies for Diabetic Foot Ulcer Treatment: The Allogeneic Approach. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:869408. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.869408>
19. Иванова Е. В., Созаева Л. Г. Лечебные эффекты PRP-терапии в лечении атрофического вагинита и склероатрофического лишая вульвы. *Consilium Medicum*. 2019;21(6):77–80. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.6.190430>, EDN: ACFWKF
20. Dawood AS, Salem HA. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Jun;45(2):67–74. <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.45.2.67>
21. Goldstein AT, Mitchell L, Govind V, Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1788–1789. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.060>
22. Goldstein AT, King M, Runels C, Gloth M, Pfau R. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):158–160. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.037>

23. Баранов А. А., Плакида А. В., Намазова-Баранова Л. С., Семёнов М. А., Илюшина О. В., Гурецкий Е. В. и др. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(2):101–110. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2007>, EDN: ZSVTGH
24. Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, Willison N, Rock M, Holten IW, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Nov;4(11):e1124. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001124>
25. Аполихина И. А., Соколова А. В., Балашов И. С., Чернуха Л. В., Ермакова Е. И. Лечение склерозирующего лишена вульвы фракционным СО₂-лазером: проспективное клиническое исследование. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(2(28)):48–58. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-12004>, EDN: KOXLAO
26. Доброхотова Ю. Э., Азимова А. Ю., Боровкова Е. И., Ильина И. Ю., Ибрагимова Д. М., Гришин И. И. и др. Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы. *РМЖ «Мать и дитя»*. 2023;6(2):138–144. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-138-144>, EDN: UNIUPK
27. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с.
28. Филоненко Е. В., Трушина О. И., Новикова Е. Г., Зароченцева Н. В., Ровинская О. В., Иванова-Радкевич В. И. и др. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища. *Biomedical Photonics*. 2020;9(4):31–39. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>, EDN: LYSKKC
29. Логинова Ю. Г., Морятов А. А., Каганов О. И. Опыт применения фотодинамической терапии заболеваний женских половых органов. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3S):233. EDN: QCDPMY
30. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzińska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct;106:1098–1107. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049>
31. Allegra A, Pioggia G, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S. Oxidative Stress and Photodynamic Therapy of Skin Cancers: Mechanisms, Challenges and Promising Developments. *Antioxidants (Basel)*. 2020 May 22;9(5):448. <https://doi.org/10.3390/antiox9050448>
32. Shanazarov N, Bariyeva G, Avdeyev A, Albayev R, Kisikova S, Zinchenko S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic therapy in the treatment of precancerous diseases of the cervix (neoplasia) associated with the human papillomavirus: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024 Feb;45:103925. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103925>, EDN: YQUKZP
33. Sharova A, Farrakhova D, Slovokhodov E, Arakelov S, Zykov A, Sarantsev A, et al. Evaluation of vulvar leukoplakia photodynamic therapy efficiency by fluorescent diagnostics method with local «Alasens®» photosensitizer application. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Sep;27:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.05.018>, EDN: MEVXMM
34. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic Therapy-Current Limitations and Novel Approaches. *Front Chem*. 2021;9:691697. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.691697>
35. Bonfim CM do, Monteleoni LF, Calmon M de F, Cândido NM, Provazzi PJS, Lino V de S, et al. Antiviral activity of curcumin-nanoemulsion associated with photodynamic therapy in vulvar cell lines transducing different variants of HPV-16. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020 Dec;48(1):515–524. <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1725023>
36. Шаназаров Н. Л., Бариева Г. Ж., Мусин Н. М., Албаев Р. К., Калиев А. А., Изтлеуов Е. М. и др. Фотодинамическая терапия рака шейки матки: обзор литературы. *Онкология и Радиология Казахстана*. 2023;(4(70)):56–63. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-4-70-56-63>, EDN: NWNJWE
37. De Matos RPA, Calmon MF, Amantino CF, Villa LL, Primo FL, Tedesco AC, et al. Effect of Curcumin-Nanoemulsion Associated with Photodynamic Therapy in Cervical Carcinoma Cell Lines. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4057959. <https://doi.org/10.1155/2018/4057959>
38. Chan BCL, Dharmaratne P, Wang B, Lau KM, Lee CC, Cheung DWS, et al. Hypericin and Pheophorbide a Mediated Photodynamic Therapy Fighting MRSA Wound Infections: A Translational Study from In Vitro to In Vivo. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 3;13(9):1399. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091399>
39. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J*. 2016 Feb 15;473(4):347–364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>

40. Ghorbani F, Attaran-Kakhki N, Sazgarnia A. The synergistic effect of photodynamic therapy and photothermal therapy in the presence of gold-gold sulfide nanoshells conjugated Indocyanine green on HeLa cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Mar;17:48–55. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.10.002>
41. Yu J, Hsu CH, Huang CC, Chang PY. Development of therapeutic Au-methylene blue nanoparticles for targeted photodynamic therapy of cervical cancer cells. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015 Jan 14;7(1):432–441. <https://doi.org/10.1021/am5064298>
42. Alam MB, Minocha T, Yadav SK, Parmar AS. Therapeutic Potential of Chlorophyll Functionalized Carbon Quantum Dots against Cervical Cancer. *ChemistrySelect.* 2022 Dec 27;7(48):e202204562. <https://doi.org/10.1002/slct.202204562>
43. Kiriyanthan RM, Sharmili SA, Balaji R, Jayashree S, Mahboob S, Al-Ghanim KA, et al. Photocatalytic, antiproliferative and antimicrobial properties of copper nanoparticles synthesized using Manilkara zapota leaf extract: A photodynamic approach. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec;32:102058. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102058>
44. Pratavieira S, Uliana MP, Dos Santos Lopes NS, Donatoni MC, Linares DR, de Freitas Anibal F, et al. Photodynamic therapy with a new bacteriochlorin derivative: Characterization and in vitro studies. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Jun;34:102251. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102251>
45. Hamblin MR. Fullerenes as photosensitizers in photodynamic therapy: pros and cons. *Photochem Photobiol Sci.* 2018 Nov 1;17(11):1515–1533. <https://doi.org/10.1039/c8pp00195b>
46. Huang YY, Sharma SK, Yin R, Agrawal T, Chiang LY, Hamblin MR. Functionalized fullerenes in photodynamic therapy. *J Biomed Nanotechnol.* 2014 Sep;10(9):1918–1936. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1963>
47. Navasconi TR, Dos Reis VN, Freitas CF, Pereira PC de S, Caetano W, Hioka N, et al. Photodynamic Therapy With Bengal Rose and Derivatives Against Leishmania amazonensis. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(1):46–50. <https://doi.org/10.15171/jlms.2017.09>
48. Солопова А. Г., Целовальникова Е. В., Москвичёва В. С., Блбулян Т. А., Шкода А. С., Макацария А. Д. Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2018;12(4):52–61. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.052-061>, EDN: YXKINF
49. Гребенкина Е. В., Гамаюнов С. В., Оноприенко О. В., Илларионова Н. А., Денисенко А. Н., Калугина Р. Р. и др. Фотодинамическая терапия заболеваний вульвы. *Российский биотерапевтический журнал.* 2012;11(2):13а. EDN: PXJVUL
50. Авин М., Гомберг М. А. Оценка эффективности сочетанного применения ирл- фотодинамической терапии и плазмы, обогащенной тромбоцитами, у пациентов с инволютивными изменениями вульвы. *Курортная медицина.* 2024;(1):19–25. https://doi.org/10.24412/2304-0343-2024_1_19, EDN: RHJQXH
51. Youf R, Müller M, Balasini A, Thétiot F, Müller M, Hascoët A, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy: Latest Developments with a Focus on Combinatory Strategies. *Pharmaceutics.* 2021 Nov 24;13(12):1995. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13121995>
52. Almeida A, Faustino MAF, Neves MGPMS. Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Control of COVID-19. *Antibiotics (Basel).* 2020 Jun 11;9(6):320. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060320>
53. Гречканев Г. О., Котова Т. В., Мотовилова Т. М., Райкова А. А., Крупинова Д. С., Никишов Н. Н. и др. Озонотерапия в комплексном лечении инволютивно-дистрофических процессов женской половой сферы – опыт и перспективы. *Биорадикалы и антиоксиданты.* 2020;7(3):118–131.
54. Солопова А., Идрисова Л., Пятенко Е., Москвичева А. Современное ведение больных краурозом вульвы. *Врач.* 2018;(12):27–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-06>, EDN: YQOQIH

Информация об авторах:

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич ✉ – д.м.н., профессор заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>, SPIN: 6224-3395, AuthorID: 633414, ResearcherID: A-9433-2019, Scopus Author ID: 57207467603

Зинченко Сергей Викторович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-3507>, SPIN: 5381-4389, AuthorID: 905414, ResearcherID: S-9423-2018, Scopus Author ID: 35363234100

Кисикова Сауле Дюсебековна – д.м.н., советник директора, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>

Алчимбаева Макпал Аскарровна – ведущий специалист отдела оценки технологий здравоохранения и стратегического развития, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3086-5465>

Сейтбекова Калдыгуль Сейтбековна – врач гинеколог центра ФДТ, РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Астана, Республика Казахстан
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-0571>, ResearcherID: LWN-5765-2024

Галиев Ильфат Зульфатович – старший преподаватель кафедры хирургии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8926-8799>

Ибрагим Махаббат Ибрагимкызы – доктор-психиатр, Медицинский центр «Айя», г. Астана, Республика Казахстан

Вклад авторов:

Шаназаров Н. А., Зинченко С. В., Алчимбаева М. А. – разработка концепции и дизайна исследования;
Шаназаров Н. А., Кисикова С. Д., Сейтбекова К. С. – сбор материала;
Алчимбаева М. А. – статистическая обработка данных;
Шаназаров Н. А., Алчимбаева М. А., Кисикова С. Д. – анализ полученных данных;
Сейтбекова К. С., Галиев И. З. – подготовка текста;
Шаназаров Н. А., Алчимбаева М. А. – редактирование;
Шаназаров Н. А., Ибрагим М. И., Алчимбаева М. А. – общая ответственность.



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

