

Для цитирования: Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Владимирова Л.Ю., Мягкова В.С., Кательницкая О.В., Погорелова Ю.А., Лысенко И.Б., Енгибарян М.А. Содержание эндотелина-1 и высокомолекулярного кининогена в крови больных раком молочной железы после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(1): 29–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-29-36

For citation: Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Vladimirova L.Yu., Myagkova V.S., Katelnitskaya O.V., Pogorelova Yu.A., Lysenko I.B., Engibaryan M.A. Levels of endothelin-1 and high molecular weight kininogen in blood of breast cancer patients after SARS-coV-2 infection Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(1): 29–36. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-29-36

СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО КИНИНОГЕНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Е.М. Франциянц, Е.И. Сурикова, Л.Ю. Владимирова, В.С. Мягкова,
О.В. Кательницкая, Ю.А. Погорелова, И.Б. Лысенко, М.А. Енгибарян

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и высокомолекулярного кининогена (ВМК) в крови больных раком молочной железы (РМЖ), перенесших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию. **Материал и методы.** Основную группу составили 20 больных РМЖ II–IV стадий (инвазивная карцинома). На момент инфицирования вирусом SARS-CoV-2 все больные получали химиотерапию. Группу сравнения составили 19 женщин без онкологической патологии, сопоставимых по возрасту. Все обследованные перенесли новую коронавирусную инфекцию в июне – октябре 2020 г., подтвержденную положительным результатом RT-PCR на антиген и наличием антител к вирусу SARS-CoV-2. Через 3–10 нед от положительного результата на антиген SARS-CoV-2 в крови ИФА-методом определяли содержание ЭТ-1 и ВМК. В контрольную группу включили 10 женщин без онкологической патологии, не имевших симптомов COVID-19 и антител к вирусу SARS-CoV-2. **Результаты.** В группе сравнения содержание ЭТ-1 находилось в пределах референсных значений, а содержание ВМК – значительно выше. Только у больных РМЖ с метастатическим поражением легких до инфекции уровень ЭТ-1 был выше, чем в группе сравнения, у остальных (при отсутствии метастазов в легкие, легком течении инфекции или в виде пневмонии) он не отличался от уровня в группах сравнения и контроля. Содержание ВМК в основной и группе сравнения было значительно выше, чем в контроле. При этом среди больных РМЖ выделяется группа женщин с содержанием ЭТ-1 и ВМК значительно выше референсного уровня, большинство из которых имели метастазы в легкое и перенесли COVID-пневмонию. **Заключение.** Изучение содержания в крови ВМК показало, что системы контактной активации плазмы и калликреин-кининовая находятся в активированном состоянии в течение длительного периода после инфицирования как у больных РМЖ, так и у женщин без онкологической патологии. При этом у части больных РМЖ длительно сохраняется высокий уровень ЭТ-1 – маркера эндотелиальной дисфункции. Эти результаты согласуются с результатами других исследований, подтверждающих гипотезу о том, что инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является системным сосудистым заболеванием с длительными последствиями, механизмы которого нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: рак молочной железы, SARS-CoV-2, COVID-19, эндотелин-1, высокомолекулярный кининоген, гемостаз.

LEVELS OF ENDOTHELIN-1 AND HIGH MOLECULAR WEIGHT KININOGEN IN BLOOD OF BREAST CANCER PATIENTS AFTER SARS-COV-2 INFECTION

E.M. Frantsiyants, E.I. Surikova, L.Yu. Vladimirova, V.S. Myagkova,
O.V. Katelnitskaya, Yu.A. Pogorelova, I.B. Lysenko, M.A. Engibaryan

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 liniya St., 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Abstract

The aim. To analyze the blood levels of endothelin-1 (ET-1) and high molecular weight kininogen (HMWK) in patients with breast cancer (BC) previously infected with the new coronavirus. **Material and methods.** The study group included 20 patients with stage II-IV BC (invasive carcinoma). All patients were receiving chemotherapy at the time of their SARS-CoV-2 infection. The comparison group included 19 women without breast cancer, who were matched for age. All women of both groups had an RT-PCR confirmed SARS-Cov-2 infection. Blood levels of ET-1 and HMWK were measured by ELISA 3–10 weeks after the positive antigen test results. The control group included 10 women of the same age without cancer and without COVID-19 symptoms and anti-SARS-CoV-2 antibodies. **Results.** The ET-1 levels in the comparison group were within the reference range, while HMWK levels were significantly higher than those in breast cancer patients. In BC patients with lung metastases, the ET-1 levels were higher than those in the comparison group patients, while in others (no history of lung metastases, with mild infection course or pneumonia), the ET-1 levels were similar to those in the comparison and control groups. The HMWK levels in the study and comparison groups were significantly higher than those in controls. Among BC patients, there were women who had significantly higher ET-1 and HMWK levels compared to the reference levels, and the majority of these patients had lung metastases and previous COVID-19 pneumonia. **Conclusion.** The measurement of HMWK blood levels demonstrated that the plasma contact activation system and the kallikrein-kinin system were active for a long period after the infection both in BC patients and in women without cancer. A high level of ET-1, the endothelial dysfunction marker, persisted for a long time in some BC patients. Our results were consistent with results of other studies supporting the hypothesis that SARS-CoV-2 virus infection is a systemic vascular disease with long-term consequences, and its mechanisms require further study.

Key words: breast cancer, SARS-CoV-2, COVID-19, high molecular weight kininogen, endothelin-1, hemostasis.

Введение

Разразившаяся пандемия COVID-19 имела глубокое негативное воздействие на оказание специальной медицинской помощи онкологическим больным. Возникло много вопросов, связанных с взаимным влиянием онкологического и инфекционного процессов и их лечением, что способствовало активизации исследований в этой области [1, 2].

Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, признана системным сосудистым заболеванием, приводящим к прокоагулянтному состоянию, гиперактивации воспаления и развитию эндотелиальной дисфункции [3–5]. Проникновение в клетку вируса SARS-CoV-2 происходит через связывание с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) на клеточной мембране эндотелиоцитов, который противодействует вазопрессорному эффекту ангиотензина [6]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ-2 снижает активность фермента, что косвенно способствует активации пути калликреин-брадикинин, приводя к дилатации сосудов и увеличивая их про-

ницаемость [7]. С другой стороны, в плазме крови существует биохимический механизм ограничения распространения инфекции, связанный с контролируемым воспалением, коагуляцией, увеличением проницаемости сосудов – плазматическая система контактной активации и калликреин-кининовая система, которые активируются при контакте с чужеродными микроорганизмами [8–10]. Комплекс ВМК с фактором XII и прекалликреином является центральным компонентом этой системы, связывая плазменную коагуляцию, фибринолиз, активацию комплемента, проявляя антикоагулянтные свойства [11]. В результате расщепления ВМК калликреином образуется пептид брадикинин – один из самых мощных медиаторов воспаления, вазодилатации и проницаемости сосудов, участвующий в активации клеточных врожденных иммунных ответов. Ряд других продуктов расщепления ВМК стимулируют секрецию цитокинов и хемокинов мононуклеарными клетками человека, обладают антибактериальной и антигрибковой активностью, что также вносит вклад в развитие воспаления

[10]. В литературе представлены убедительные доказательства участия кининов в инфекциях, вызываемых различными агентами, в том числе вирусными, а также при развитии COVID-19 [12]. Как показывают исследования (гипер)активация этих систем играет важную роль в патогенезе новой инфекции [13–16].

Формирующаяся при коронавирусной инфекции эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением сосудистого баланса в сторону вазоконстрикции с последующей ишемией органов, воспалением и прокоагулянтным состоянием [4, 17]. Сильнодействующим вазоконстриктором является ЭТ-1, синтез которого в эндотелии индуцируется гипоксией и легочной инфекцией [18]. Клинические и экспериментальные данные показывают, что ЭТ-1, являясь провоспалительным агентом, участвует в патогенезе сепсиса, бактериальной и вирусной пневмонии [19–22]. Кроме эффектов ЭТ-1 на гладкомышечные клетки сосудов известны его митогенные, апоптотические и иммуномодулирующие свойства, имеющие определенное значение при развитии онкологического процесса в организме [23]. Для ВМК и продукта его расщепления брадикинина также показано важное значение в ангиогенезе и росте опухоли [24, 25].

Целью исследования явилось изучение содержания ЭТ-1 и высокомолекулярного кининогена в крови больных РМЖ, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материал и методы

В исследование включили 20 пациенток с локализованной и метастатической формами РМЖ в возрасте 30–80 лет (средний возраст $52,8 \pm 3,9$ года), находившихся на лечении в НМИЦ онкологии с июня по октябрь 2020 г. Гистологически у всех больных верифицирована инвазивная карцинома неспецифического типа. Распределение по стадиям: II стадия – у 9 (45 %), III стадия – у 6 (30 %), IV стадия – у 5 (25 %) больных; по степени дифференцировки: G1 у 5 (25 %), G2 у 10 (50 %), G3 у 5 (25 %); по молекулярному подтипу: люминальный А – у 4 (20 %), люминальный В HER2/neu негативный – у 4 (20 %), люминальный В HER2/neu позитивный – у 7 (35 %), тройной негативный – у 5 (25 %) пациенток. На момент инфицирования вирусом SARS-CoV-2 все больные получали системную полихимиотерапию (таксановые режимы – 5 пациенток, нетаксановые режимы – 15).

Все пациентки имели положительный результат на наличие антигена SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки (метод RT-PCR в лаборатории НМИЦ онкологии). По степени тяжести COVID-19 больные были с бессимптомным течением (только положительный результат RT-PCR в мазке из носоглотки), с легким течением (повышение температуры тела до 38 °С, боль в горле, кашель, отсутствие признаков вирусного поражения легких

при КТ), с среднетяжелым течением (повышение температуры тела выше 38 °С, одышка при легкой физической нагрузке, КТ-признаки вирусной пневмонии). Все пациентки получали лечение по поводу инфекции COVID-19 согласно клиническим рекомендациям в зависимости от тяжести течения заболевания: при легкой степени лечение проводилось амбулаторно, при среднетяжелой – в условиях стационара, искусственной вентиляции легких не потребовалось.

После лечения по поводу COVID-19 для продолжения противоопухолевой терапии всех больных госпитализировали при наличии отрицательного результата на антиген SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, сбора эпидемиологического анамнеза, оценки жалоб больного, термометрии, пульсоксиметрии с измерением SpO_2 и отсутствии признаков пневмонии по результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Период от положительного результата на антиген SARS-CoV-2 и до забора крови составил от 3 до 10 нед, в среднем – 5,7 нед.

Группу сравнения составили 19 женщин, сопоставимых по возрасту, без выявленной онкологической патологии, которые также перенесли новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную наличием положительного результата на антиген SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки (метод RT-PCR), и имеющие антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 (у 1 – среднетяжелое течение, у 3 – легкое течение, у 15 – бессимптомно, только положительный результат RT-PCR в мазке из носоглотки). Контрольную группу составили 10 женщин, сопоставимых по возрасту, без онкологической патологии, не имевших симптомов COVID-19 и не имеющих антител IgG к вирусу SARS-CoV-2. У всех участников исследования получено информированное согласие на использование биологического материала (кровь) в научных целях.

В основной группе женщины имели различную коморбидную патологию: гипертоническую болезнь различной степени тяжести (n=9), хроническую сердечную недостаточность (n=7), ожирение (n=7), сахарный диабет II типа (n=8), варикозную болезнь нижних конечностей, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, узловую миому матки и хронический гастродуоденит. У женщин из группы сравнения и контроля также отмечены гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет II типа, аутоиммунный тиреоидит.

В плазме крови, взятой утром натощак, ИФА-методом определяли содержание ЭТ-1 (R&D Systems, США) и высокомолекулярного кининогена (AssayPro, США). Статистическую обработку проводили в программе Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения данных в группах проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. В большинстве групп распределение отличалось

от нормального, поэтому для единообразия все данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (медиана (25 %; 75 %)). Значимость различий между группами оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни, применяя поправку Бонферрони к уровню статистической значимости в связи с проведением множественных сравнений (для групп с нормальным и высоким содержанием ЭТ-1 – $p=0,0085$, в остальных случаях – $p=0,017$).

Результаты

При анализе уровня ЭТ-1 и высокомолекулярного кининогена в крови больных РМЖ и женщин из группы сравнения установлено, что в группе сравнения (женщины без онкологической патологии, перенесшие COVID-19) содержание ЭТ-1 не отличалось от уровня в контрольной группе, а содержание ВМК было в 3,4 раза выше (табл.). При этом надо учесть, что референсные значения для ВМК составляют 65–130 мкг/мл плазмы крови. В общей группе больных РМЖ содержание ЭТ-1 и ВМК не отличалось от уровня в группе сравнения, однако по сравнению с уровнем показателей в контрольной группе содержание ВМК было в 2,6 раза выше.

У 5 (25 %) больных РМЖ до инфицирования SARS-CoV-2 было выявлено метастатическое поражение легких, при этом средний возраст в этой группе был выше, чем средний возраст в группе сравнения. Содержание ЭТ-1 было выше уровня в группе сравнения в 1,8 раза, содержание ВМК не отличалось от показателя в группе сравнения, но было в 3,0 раза выше, чем в контроле ($p=0,0209$). У 15 (75 %) женщин без метастатического поражения легких до COVID-19 содержание ЭТ-1 не отличалось от его уровня в группе сравнения, а уровень ВМК был в 2,4 раза выше, чем в контроле.

Из 20 больных РМЖ у 11 (55 %) была зафиксирована среднетяжелая степень течения инфекции (COVID-пневмония), у 8 (40 %) – инфекция протекала бессимптомно, у 1 (5 %) – легкое течение (проявления ОРВИ без повышения температуры тела). При этом метастатическое поражение легких до инфицирования имелось как среди больных со среднетяжелым течением – у 3 (27,3 %), так и среди больных с бессимптомным и легким течением коронавирусной инфекции – у 2 (22,2 %). Независимо от степени тяжести проявления инфекции содержание ЭТ-1 и ВМК было сопоставимо с их уровнями в группе сравнения, при этом по сравнению с показателями в контрольной группе содержание ВМК было выше у всех больных в 2,3–2,8 раза ($p=0,0186$, $p=0,0047$).

Результаты изучения концентрации ЭТ-1 в крови у здоровых людей противоречивы, но известно, что она крайне невелика – не превышает 0,1–1 фмоль/мл плазмы крови (или может совсем не определяться) [26]. Исходя из этого мы проана-

лизировали у обследованных женщин содержание ЭТ-1–21 и установили, что в контрольной и в группе сравнения ни у одной женщины оно не достигло значения 1 фмоль/мл=2,49 пг/мл, в группе больных РМЖ у 16 (80 %) женщин – было ниже уровня 1 фмоль/мл (ниже 2,49 пг/мл), т.е. находилось ниже референсного значения, а у 4 (20 %) больных – выше этого значения и составило в среднем 3,02 пг/мл, что оказалось в среднем в 3 раза выше показателя в контроле, в группе сравнения и в группе больных РМЖ с нормальным содержанием ЭТ-1–21. При этом у больных с нормальным уровнем ЭТ-1–21 содержание кининогена было ниже, чем в группе сравнения и у больных с высоким содержанием ЭТ-1–21, в среднем в 1,8 раза ($p=0,0076$, $p=0,0103$), но выше, чем в контроле, в 2 раза ($p=0,0297$), почти достигая верхней границы референсного интервала. У больных с высоким уровнем ЭТ-1–21 содержание кининогена не отличалось от значений в группе сравнения и сохранялось выше, чем в контроле в 3,5 раза ($p=0,0209$). При этом только у 2 женщин из этой подгруппы имела место коморбидная патология – гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет II типа, ожирение.

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что у женщин без онкологической патологии через 1–2 мес после перенесенной коронавирусной инфекции содержание ЭТ-1 не отличалось от уровня у здоровых женщин и находилось в пределах референсных значений, однако содержание ВМК на этом сроке было значительно более высоким. Только у больных РМЖ с метастатическим поражением легких до коронавирусной инфекции уровень ЭТ-1 был выше, чем у женщин без онкологической патологии после коронавирусной инфекции, у остальных больных РМЖ (при отсутствии метастазирования в легкие в анамнезе, легком течении инфекции или в виде пневмонии) уровень ЭТ-1 не отличался от показателей у женщин без онкологической патологии (болевших и не болевших COVID-19), при этом содержание этого метаболита у большинства обследованных больных РМЖ оставалось в пределах референсных значений. У всех женщин, перенесших инфекцию (группа сравнения, группа больных РМЖ), через 3–10 нед от момента получения положительного результата RT-PCR на антиген Sars-CoV-2 содержание ВМК все еще было значительно выше, чем у людей без инфекции (контрольная группа), и выше референсных значений, причем у больных РМЖ с более благоприятной клинической картиной (отсутствие метастазов в легкие, легкое течение инфекции) увеличение уровня ВМК было менее выражено (имеющееся ограничение – небольшая численность подгрупп – возможно, оказывает влияние на величину статистической значимости

Таблица/Table

Содержание в крови ЭТ-1 и высокомолекулярного кининогена у больных РМЖ
The blood levels of endothelin-1 and high molecular weight kininogen in patients with breast cancer

Группы больных/Patients groups	Возраст, лет/ Age, years	ЭТ-1–21, пг/мл/ Endothelin 1–21, pg/ml	Высокомолекулярный кининоген, мкг/мл/ High molecular weight kininogen, µg/ml
Контрольная группа (n=10)/ Control group (n=10)	53,8 ± 9,5	1,136 (0,932; 1,242), N	70,7 (55,1; 88,1), N
Группа сравнения (n=19)/ Comparison group (n=19)	43,10 ± 17,1	0,90 (0,62; 1,23), N	213,0 (170; 288) p3=0,0027
Общая группа больных РМЖ (n=20)/ General group of patients with breast cancer (n=20)	52,8 ± 17,4	1,135 (0,735; 2,03)	150,5 (110,5; 221,0) p3=0,0163
Больные РМЖ с метастазами в легкие, до COVID-19 (n=5)/ Breast cancer patients with lung metastases, up to COVID-19 (n=5)	59,6 ± 10,1 p=0,0257	2,6 (0,53; 2,8) p=0,0154	170 (161; 220), N p3=0,0209
Больные РМЖ без метастазов в легкие, до COVID-19 (n=15)/ Breast cancer patients without lung metastases, up to COVID-19 (n=15)	46,5 ± 13,2 p2=0,0546	1,1 (0,75; 1,62)	146 (105; 222) p3=0,0124
Больные РМЖ с бессимптомным течением COVID-19 (n=9)/ Breast cancer patients with asymptomatic COVID-19 (n=9)	51,6 ± 20,7	0,95 (0,72; 1,76), N	146,0 (92; 155) p3=0,0186
Больные РМЖ с COVID-пневмонией (n=11)/ Breast cancer patients with COVID-pneumonia (n=11)	51,1 ± 11,3	1,322 (1,1; 2,8), N	171,5 (145; 222) p3=0,0047
Группа с нормальным содержанием ЭТ-1–21 – до 2,49 пг/мл=1 фМоль/мл (n=16)/ Group with normal ET-1–21 – up to 2.49 pg/ml=1 fMol/ ml (n=16)	50,04 ± 11,9	1,018 (0,66; 1,26), N	146,0 (94; 173) p=0,0076 p3=0,0297
Группа с повышенным содержанием ЭТ-1–21 – выше 2,49 пг/мл, т.е. выше 1 фМоль/мл (n=4)/ Group with an increased content of ET-1–21 – is higher than 2.49 pg/ml, i.e. above 1 fMol/ml (n=4)	58,40 ± 6,5 p=0,0275	2,91 (2,70; 3,35), N p=0,0020; p1=0,0029 p3=0,0066	195,0 (157,5; 348,5) p1=0,0103 p3=0,0209

Примечание: N – нормальное распределение; критический уровень значимости для ЭТ-1–21 и ВМК для групп с нормальным и высоким содержанием ЭТ-1 – p=0,0085, в остальных случаях – p=0,017; значимость различий: p – по сравнению с группой сравнения, p1 – по сравнению с группой с нормальным содержанием ЭТ-1–21, p2 – по сравнению с группой больных РМЖ с метастазами в легкие, p3 – по сравнению с контрольной группой.

Note: N – normal distribution; critical level of significance for ET-1–21 and high molecular weight kininogen for groups with normal and high levels of endothelin-1 – p=0.0085, in other cases – p=0.017; significance of differences: p – compared with the comparison group, p1 – compared with the group with normal ET-1–21, p2 – compared with the group of breast cancer patients with lung metastases, p3 – compared with the control group.

различий). При этом среди больных РМЖ выделяется группа женщин с содержанием ЭТ-1 и ВМК значительно выше уровня у женщин без онкологической патологии и референсного уровня, в которой большинство имели метастазы в легкие и перенесли COVID-пневмонию.

Полученные результаты, прежде всего, подтверждают значительную вовлеченность плазматической системы контактной активации и калликреин-кининовой системы, являющихся частью врожденной системы защиты организма, в патогенез новой коронавирусной инфекции [8–10, 14, 15]. ВМК является сайтом связывания и кофактором активации прекалликреина. В результате ряда протеолитических реакций активируется каскад коагуляции или калликреин-кининовая система с

образованием брадикинина, приводя к усилению воспалительных реакций [9]. Было показано, что оболочечные вирусы усиливают активацию внутреннего пути коагуляции крови, образуя комплекс FXII, ВМК и прекалликреина непосредственно на оболочке, как было продемонстрировано, в частности, для вируса простого герпеса HSV1 [27]. S.L. Taylor et al. показано, что при инкубации инфицированных хантавирусом эндотелиальных клеток с компонентами системы контактной активации фактором FXII, прекалликреином и ВМК происходит связывание FXII с клетками и его автоактивация, что приводит к расщеплению ВМК и высвобождению брадикинина [28].

Активность каскада коагуляции и ККС изучалась также при COVID-19, было высказано

предположение, что у пациентов, особенно с респираторными осложнениями, может присутствовать нарушение регуляции брадикинин-связанных путей [16]. В исследовании S. Meini et al. установлено, что у пациентов с COVID-19, не находящихся в критическом состоянии, уровни воспалительных биомаркеров (в частности, С-реактивный белок) и биомаркеров свертывания крови (в частности, D-димер, протромбиновое время) значительно различаются, что может свидетельствовать о существовании различных биохимических и клинических фенотипов, в которых могут преобладать провоспалительные или прокоагулянтные реакции. Авторы предполагают, что существует еще не полностью установленная на сегодняшний день связь между изменениями воспалительной и коагулянтной систем и клиническими проявлениями COVID-19 [15]. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что уровень ВМК в крови больных РМЖ, перенесших COVID-пневмонию, и уровень ВМК в крови больных РМЖ с бессимптомно протекавшей инфекцией, возможно, отражает разную активность прокоагулянтных или провоспалительных процессов. Высказанную S. Meini et al. мысль подтверждает и то, что среди больных РМЖ выделяется группа женщин с содержанием ЭТ-1 и ВМК значительно выше уровня у женщин без онкологической патологии (контрольная группа) и референсного уровня, в которой большинство пациенток (но не все) имели метастазы в легкое, перенесли COVID-пневмонию, а часть не имела сопутствующей патологии. Однако самым неожиданным результатом оказался высокий уровень ВМК в плазме крови у женщин без онкологической патологии после инфицирования коронавирусом, среди которых только у одной инфекция протекала в виде COVID-пневмонии. В связи с полученными результатами необходимо отметить, что интер-

претация изменения содержания ВМК у больных РМЖ и у женщин без онкологической патологии не однозначна.

Несколько неожиданным было также отсутствие значительного увеличения содержания ЭТ-1–21 в крови людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, особенно COVID-пневмонию, несмотря на известные в настоящее время данные о его участии в патогенезе вирусной и бактериальной пневмонии [20, 21], повышении его уровня при различных инфекционных процессах, при повреждении легких [цит. по 22]. Однако C. Gregoriano et al. показали, что при COVID-19 концентрация проэндоотелина-1 увеличивается в меньшей степени, чем при других типах легочной инфекции [29]. Однако точно не известно, отражает ли уровень ЭТ-1 в плазме крови роль этого пептида в патогенезе поражения легких, т.к. активация его синтеза может происходить локально в эндотелии сосудов легких.

Заключение

Изучение содержания в крови высокомолекулярного кининогена показало, что системы контактной активации плазмы и калликреин-кининовая находятся в активированном состоянии в течение длительного периода после инфицирования вирусом SARS-CoV-2 как у больных РМЖ, так и у женщин без онкологической патологии. При этом у части больных РМЖ длительно сохраняется высокий уровень ЭТ-1 – маркера эндотелиальной дисфункции. Эти результаты согласуются с результатами других исследований, подтверждающих гипотезу о том, что инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является системным сосудистым заболеванием, механизмы которого нуждаются в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuznetsov O.I., Gevorgyan Y.A., Soldatkina N.V., Gevorgyan E.Y. Особенности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и проведение клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19: опыт зарубежных стран. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75(4): 278–82. doi: 10.15690/vramn1384. [Kit O.I., Gevorgyan Y.A., Soldatkina N.V., Gevorgyan E.Y. Cancer treatment and research in the context of COVID-19 pandemic: the experience of foreign countries. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020; 75(4): 278–82. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn1384.
2. Poortmans P.M., Guarneri V., Cardoso M.J. Cancer and COVID-19: what do we really know? Lancet. 2020; 395(10241): 1884–5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30216-X.
3. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.J., Lee A.I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020; 7(8): 575–82. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
4. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
5. Barbosa L.C., Gonçalves T.L., de Araujo L.P., Rosario L.V.O., Ferrer V.P. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. Vascu Pharmacol. 2021; 137: 106829. doi: 10.1016/j.vph.2021.106829.
6. Bombardini T., Picano E. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as the Molecular Bridge Between Epidemiologic and Clinical Features of COVID-19. Can J Cardiol. 2020; 36(5): 784. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.026.
7. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020; 20(7): 389–91. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
8. Antoniak S. The coagulation system in host defense. Res Pract Thromb Haemost. 2018; 2(3): 549–57. doi: 10.1002/rth2.12109.
9. Schmaier A.H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. J Thromb Haemost. 2016; 14(1): 28–39. doi: 10.1111/jth.13194.
10. Oehmcke-Hecht S., Köhler J. Interaction of the Human Contact System with Pathogens—An Update. Front Immunol. 2018; 9: 312. doi: 10.3389/fimmu.2018.00312.
11. Jukema B.N., de Maat S., Maas C. Processing of Factor XII during Inflammatory Reactions. Front Med (Lausanne). 2016; 3: 52. doi: 10.3389/fmed.2016.00052.
12. Dagnino A.P.A., Campos M.M., Silva R.B.M. Kinins and Their Receptors in Infectious Diseases. Pharmaceuticals (Basel). 2020; 13(9): 215. doi: 10.3390/ph13090215.
13. Czick M., Shapter C., Shapter R. COVID's Razor: RAS Imbalance, the Common Denominator Across Disparate, Unexpected Aspects of COVID-19. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020; 13: 3169–92. doi: 10.2147/DMSO.S265518.
14. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K., Mast A.E., Justice A., Aronow B., Jacobson D. A mechanistic

model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020; 9: 59177. doi: 10.7554/eLife.59177.

15. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Iuri F, Roberts A.T, Sufritti C, Tascini C. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? *Front Immunol*. 2020; 11: 2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014.

16. van de Veerdonk F.L., Netea M.G., van Deuren M., van der Meer J.W., de Mast Q., Brüggemann R.J., van der Hoeven H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020; 9: 57555. doi: 10.7554/eLife.57555.

17. Deng H., Tang T.X., Chen D., Tang L.S., Yang X.P., Tang Z.H. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies. *Pathogens*. 2021; 10(5): 582. doi: 10.3390/pathogens10050582.

18. Carpenter T.C., Schomberg S., Stenmark K.R. Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 289(6): 75–82. doi: 10.1152/ajplung.00251.2005.

19. Teder P., Noble P.W. A cytokine reborn? Endothelin-1 in pulmonary inflammation and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000; 23(1): 7–10. doi: 10.1165/ajrcmb.23.1.f192.

20. Samransamruajkit R., Moonviriyakit K., Vanapongtipagorn P., Prapphal N., Deerojanawong J., Poovorawan Y. Plasma endothelin-1 in infants and young children with acute bronchiolitis and viral pneumonia. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2002; 20(4): 229–34.

21. Schuetz P., Stolz D., Mueller B., Morgenthaler N.G., Struck J., Mueller C., Bingisser R., Tamm M., Christ-Crain M. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 22. doi: 10.1186/1471-2334-8-22.

22. Freeman B.D., Machado F.S., Tanowitz H.B., Desruisseaux M.S. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci*. 2014; 118(2): 110–9. doi: 10.1016/j.lfs.2014.04.021.

23. Bagnato A., Loizidou M., Pflug B.R., Curwen J., Growcott J. Role of the endothelin axis and its antagonists in the treatment of cancer. *Br J Pharmacol*. 2011; 163(2): 220–33. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01217.x.

24. Shukla M., Betapudi V., Alluri R.K., Merkulov S., Hale J., Lathia J., McCrae K.R. Regulation of the Tumor Microenvironment By High Molecular Weight Kininogen. *Blood*. 2016; 128(22): 1394. doi.org/10.1182/blood.V128.22.1394.1394.

25. Zhou Y., Wang W., Wei R., Jiang G., Li F., Chen X., Wang X., Long S., Ma D., Xi L. Serum bradykinin levels as a diagnostic marker in cervical cancer with a potential mechanism to promote VEGF expression via BDKRB2. *Int J Oncol*. 2019 Jul; 55(1): 131–41. doi: 10.3892/ijo.2019.4792.

26. Stauffer B.L., Westby C.M., DeSouza C.A. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23(4): 350–5. doi: 10.1097/HCO.0b013e328302f3c6.

27. Gershom E.S., Sutherland M.R., Lollar P., Prydzial E.L. Involvement of the contact phase and intrinsic pathway in herpes simplex virus-initiated plasma coagulation. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(5): 1037–43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03789.x.

28. Taylor S.L., Wahl-Jensen V., Copeland A.M., Jahrling P.B., Schmaljohn C.S. Endothelial cell permeability during hantavirus infection involves factor XII-dependent increased activation of the kallikrein-kinin system. *PLoS Pathog*. 2013; 9(7): 1003470. doi: 10.1371/journal.ppat.1003470.

29. Gregoriano C., Damm D., Kutz A., Koch D., Wolfisberg S., Haultz S., Conen A., Bernasconi L., Hammerer-Lercher A., Fux C.A., Mueller B., Schuetz P. Association of endothelial activation assessed through endothelin-1 precursor peptide measurement with mortality in COVID-19 patients: an observational analysis. *Respiratory Research*. 2021; (22): 148.

Поступила/Received 28.06.2021
Принята в печать/Accepted 20.09.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора НМИЦ онкологии по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9427-9928. Researcher ID (WOS): Y-1491-2018. Author ID (Scopus): 55890047700. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: sunsur2000@mail.ru. SPIN-код: 2401-4115. Researcher ID (WOS): AAG-8748-2019. Author ID (Scopus): 6507092816. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Владимирова Любовь Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4857-6202. Author ID (Scopus): 7004401163. ORCID: 0000-0002-4822-5044.

Мягкова Валерия Сергеевна, врач-онколог, отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1633-8793. ORCID: 0000-0002-8481-8795.

Кательницкая Оксана Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6459-0334. Researcher ID (WOS): G-9110-2019. Author ID (Scopus): 57215595950. ORCID: 0000-0002-7777-9943.

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2168-8737. Author ID (Scopus): 37026863400. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Лысенко Ирина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9510-3504. Author ID (Scopus): 57190217834. ORCID: 0000-0003-4457-3815.

Енгбарян Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1764-0276. Author ID (Scopus): 57046075800.

ВКЛАД АВТОРОВ

Франциянц Елена Михайловна: планирование исследования, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Сурикова Екатерина Игоревна: анализ, интерпретация данных, написание текста рукописи.

Владимирова Любовь Юрьевна: планирование исследования, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Мягкова Валерия Сергеевна: получение, анализ, интерпретация данных.

Кательницкая Оксана Васильевна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Погорелова Юлия Александровна: получение, анализ, статистическая обработка.

Лысенко Ирина Борисовна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Енгибарян Марина Александровна: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Yelena M. Frantsiyants, DSc, Professor, Deputy General Director of the National Medical Research Center for Oncology for Science, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 9427-9928. Researcher ID (WOS): Y-1491-2018. Author ID (Scopus): 55890047700. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: sunsur2000@mail.ru. SPIN-code: 2401-4115. Researcher ID (WOS): AAG-8748-2019. Author ID (Scopus): 6507092816. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Lyubov Y. Vladimirova, MD, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy № 1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 4857-6202. Author ID (Scopus): 7004401163. ORCID: 0000-0002-4822-5044.

Valeria S. Myagkova, MD, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy № 1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8481-8795.

Oksana V. Katelnitskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology № 2, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): G-9110-2019. Author ID (Scopus): 57215595950. ORCID: 0000-0002-7777-9943.

Julia A. Pogorelova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 37026863400. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Irina B. Lysenko, MD, Professor, Head of Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 57190217834. ORCID: 0000-0003-4457-3815.

Marina A. Yengibaryan, MD, Professor, Head of the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 57046075800.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yelena M. Frantsiyants: research planning, final approval of the published version of the manuscript.

Ekaterina I. Surikova: analysis, data interpretation, writing of the manuscript text.

Lyubov Y. Vladimirova: research planning, final approval of the published version of the manuscript.

Valeria S. Myagkova: obtaining, analysis, data interpretation.

Oksana V. Katelnitskaya: a critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Julia A. Pogorelova: obtaining, analysis, statistical processing.

Irina B. Lysenko: a critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Marina A. Yengibaryan: a critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.