

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.
Индекс по каталогу
«Роспечать» - 46827

Адрес редакции:

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, редакция «Сибирского
онкологического журнала»
тел.: (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
факс: (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г.
в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство № 77-14937.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых
научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации,
в которых должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук.

Журнал включен в РЖ и БД ВИНТИ, международную
справочную систему «Ulrich's International Periodicals
Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.
ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-
платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).
Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ), БД «Scopus».

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 26.12.2018 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 16,75; усл. печ. л. 15,58; уч.-изд. л. 16,45.

Тираж 1000 экз. Заказ .

Учебная производственная типография ТГУ, 634050,
г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на
«Сибирский онкологический журнал» обязательна

© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 17, № 6 2018

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

Заместители главного редактора:

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Н.В. Чердынцева, *д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

В.И. Чернов, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Отв. секретари:

С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Л.М. Берштейн, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

М.И. Давыдов, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Д.Г. Заридзе, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Е.Н. Имянитов, *д.м.н., член-корр. РАН,*

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

А.Д. Каприн, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

М.А. Красильников, *д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*

А.В. Лисица, *д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Н.В. Литвяков, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*

Л.Н. Любченко, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

В.М. Моисеенко, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

И.В. Решетов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.В. Старинский, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Ж.А. Старцева, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.А. Ткачук, *академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

С.А. Тюлядин, *д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

В.В. Удуг, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

О.В. Черемисина, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

Е.Р. Черных, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)*

С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*

М. Джугашвили, *MD, PhD (Испания)*

В. Кесик, *д.м.н., профессор (Хорватия)*

Ю. Кжышковска, *д.б.н., профессор (Германия)*

Т. Кондо, *профессор (Япония)*

Г. Марголин, *профессор (Швеция)*

Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*

М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*

Т.-Х. Чунг, *профессор (г. Гонконг, Китай)*

Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*

А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

А.Ю. профессор (Тайвань)

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

Founder of the Journal

Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences»

Web-site: www.siboncoj.ru

The Journal is published with the support of the Russian Oncology Association

The Journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat Agency Catalogue is 46827

Address of the Editorial Office:

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,

Editorial Board of Siberian Journal of Oncology
5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia

tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78

fax: +7 (3822) 28-26-86

E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,

AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru

The journal was registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration certificate: PI № 77-14937.

The journal has been included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree.

The journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), Cyberleninka electronic library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and SCOPUS

Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:



Signed for publication: 26.12.2018
Format: 60x84 ¹/₈. Litho

Printing: 1000 copies
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

© Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 17, № 6 2018

Editor-in-Chief :

E.L. Chohnzonov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

N.V. Cherdyntseva, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editors:

S.G. Afanasyev, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

I.V. Kondakova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

M.I. Davydov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.N. Imyaninov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)

A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)

A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

N.V. Litvyakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

V.M. Perelmutter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

E.R. Chnykh, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

Tak-Hong Cheung, MBBS, MD, Professor (Hong-Kong, China)

J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)

Ashok Shaha, MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

Слово редактора	5
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	
<i>Кривенко А.Н., Федорончук Т.В., Чойнзонов Е.Л., Иванов Р.А., Гришин Д.В., Лисица А.В., Кайшева А.Л.</i> Развитие отечественного рынка постгеномных технологий	7
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н.</i> Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета	15
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Кошель А.П., Дроздов Е.С., Дибина Т.В., Клоков С.С., Миронова Е.Б., Ракина Ю.Ю.</i> Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы	27
<i>Доманский Н.А., Семиглазов В.В., Карачун А.М., Лебедев К.К., Самсонов Д.В., Доманский А.А.</i> Результаты использования миоластики для закрытия дефекта тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки	35
<i>Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Хадагаев И.Б., Фурсов С.А., Усынин Е.А., Тарасова А.С., Сорокин Д.А., Фальтин В.В., Усова А.В.</i> Непосредственные результаты расширенных и мультивисцеральных резекций при раке прямой кишки	41
<i>Тимошкина Н.Н., Богомоллова О.А., Жужеленко И.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Водолажский Д.И.</i> Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком	49
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Таширева Л.А., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М.</i> Особенности воспалительной реакции в микроокружении плоскоклеточных карцином головы и шеи	57
<i>Поляков Л.М., Князев Р.А., Рябченко А.В., Трифонова Н.В., Котова М.В.</i> Липопротеины высокой плотности плазмы крови как транспортная форма актиномицина Д	64
<i>Ибрагимова М.К., Чуруксаева О.Н., Бычков В.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Шпилева О.В., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В.</i> Физический статус вируса папилломы человека в прогнозе рецидивирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести	70
<i>Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Садыкова А.А., Новицкий В.В.</i> Карбонилирование белков как возможный способ модуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы	78
<i>Бельская Л.В., Косенок В.К.</i> Уровень сиаловых кислот и имидазольных соединений в слюне больных раком легкого различных гистологических типов	84
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ	
<i>Ключникова И.А., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В.</i> Инфекции, вызванные <i>Clostridium difficile</i> в онкологической клинике	92
ОБЗОРЫ	
<i>Боробова Е.А., Жеравин А.А.</i> Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний ..	97
<i>Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Кит О.И.</i> Вирус болезни Ньюкасла и иммунитет – эффективный альянс в борьбе против рака (обзор литературы)	105
<i>Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дыхно Ю.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф.</i> Клинико-фармакологические особенности лекарственных взаимодействий опиоидов у пациентов с хроническим болевым синдромом в практической онкологии	114
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	
<i>Лазгуева И.Д., Ребрикова В.А., Егорова Е.В., Сергеев Н.И., Котляров П.М., Близнюков О.П.</i> Компьютерно-томографическая семиотика лейомиосаркомы забрюшинной локализации исходящее из мышечной стенки селезеночной вены (клиническое наблюдение)	123
Содержание «сибирского онкологического журнала» за 2018 год	128
Список авторов статей, опубликованных в 2018 году	132

CONTENTS

New Year Message from Editor-in-Chief	6
---	---

EDITORIAL

Krivenko A.N., Fedoronchuk T.V., Choinzonov E.L., Ivanov R.A., Grishin D.V., Lisitsa A.V., Kaysheva A.L. Development of Russian market for postgenome technologies	7
---	---

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Merabishvili V.M., Arseniev A.I., Tarkov S.A., Barchuk A.A., Shcherbakov A.M., Demin E.V., Merabishvili E.N. Lung cancer morbidity and mortality	15
---	----

CLINICAL STUDIES

Koshel A.P., Drozdov E.S., Dibina T.N., Klovov S.S., Mironova E.B., Rakina Yu.Yu. Combined method for differential diagnosis of pancreatic cystic neoplasm	27
Domansky N.A., Semiglazov V.V., Karachun A.M., Lebedev K.K., Samsonov D.V., Domansky A.A. Results of the use of myoplasty for closure of the pelvic floor defect after extralevator abdominoperineal excision of the rectum	35
Afanashev S.G., Dobrodeev A.Yu., Khadagaev I.B., Fursov S.A., Usynin E.A., Tarasova A.S., Sorokin D.A., Faltin V.V., Usova A.V. Immediate outcomes of combined and multivisceral resections for rectal cancer	41
Timoshkina N.N., Bogomolova O.A., Zhuzhelenko I.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A., Mitashok I.S., Svetitskaya Ya.V., Vodolazhskii D.I. Study of polymorphisms of UGT1a1 and DPYD genes in chemotherapy for colorectal cancer	49

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Bychkov V.A., Bondar L.N., Tashireva L.A., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Perelmuter V.M. Characteristics of inflammatory reactions in the tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma	57
Polyakov L.M., Knyazev R.A., Ryabchenko A.V., Trifonova N.V., Kotova M.V. High density lipoproteins of blood plasma as a transport form of actinomycin D	64
Ibragimova M.K., Churuksaeva O.N., Bychkov V.A., Tsyganov M.M., Deryusheva I.V., Shpileva O.V., Kolomiets L.A., Litviakov N.V. Physical status of human papillomavirus in the prognosis of recurrence of low-grade and high-grade cervical intraepithelial lesions	70
Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Sadykova A.A., Novitsky V.V. Protein carbonylation as a possible way to modulate breast cancer cell proliferation	78
Belskaya L.V., Kosenok V.K. The level of sialic acids and imidazole compounds in the saliva of patients with lung cancer of different histological types	84

PRACTICE OF ONCOLOGY

Klyuchnikova I.A., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dmitrieva N.V. Infections caused by <i>Clostridium difficile</i> in cancer patients	92
--	----

REVIEWS

Borobova E.A., Zheravin A.A. Natural killer cells in immunotherapy for cancer	97
Sitkovskaya A.O., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Kit O.I. Newcastle disease virus – effective alliance in the fight against cancer	105
Bobrova O.P., Shnayder N.A., Zyryanov S.K., Dyhno Yu.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Clinico-pharmacological characteristics of opioid drug-drug interactions in cancer patients with chronic pain syndrome	114

CASE REPORTS

Lagkueva I.D., Rebrikova V.A., Egorova E.V., Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Bliznyukov O.P. Computer tomographic semiotics of retroperitoneal leiomyosarcoma arising from the muscular wall of the splenic vein: a case report	123
--	-----

Contents of Siberian Journal on Oncology for 2018	128
The list of the authors of the article published in 2018	132

СЛОВО РЕДАКТОРА



Дорогие друзья! Коллеги!

Завершается 2018 год. Для «Сибирского онкологического журнала» он ознаменовался значительным улучшением позиций в ряду научных периодических изданий: включением в международную базу цитирования Scopus, в ядро РИНЦ и в перечень Russian Science Citation Index (RSCI). Отрадно заметить, что география авторов расширяется. Впервые был выпущен номер, состоящий только из статей на английском языке зарубежных и российских авторов.

Редакция «Сибирского онкологического журнала» благодарит всех авторов и рецензентов за работу, проделанную в этом году. Мы ценим вклад каждого из вас в развитие журнала и надеемся, что вместе мы сможем упрочить его рейтинг, повысить читательский интерес. Читателей-коллег, в свою очередь, мы благодарим за внимание к нашему журналу и приглашаем к активному сотрудничеству! Пусть уходящий год запомнится как еще один жизненный этап, который подарил радость общения, совместной творческой работы и дал всем нам стимул для дальнейшего развития.

Поздравляю вас с наступающим 2019 годом и искренне желаю успешной реализации всех планов, достижения новых высот! Здоровья, счастья, мира и благополучия вам и вашим близким!

Главный редактор,
академик РАН, профессор

Е.Л. Чойнзонов

NEW YEAR MESSAGE FROM EDITOR-IN-CHIEF



Dear Colleagues,

The 2018 is coming to an end. For Siberian Journal of Oncology, this year was marked by promotion of the Journal to the international level and inclusion into prestigious bibliographic databases Scopus and Russian Science Citation Index (RSCI). It is gratifying to note that the geography of the authors is expanding. One special issue of the Journal was written in English and presented the articles submitted by Russian and foreign authors.

I would like to extend my warmest and best wishes for the New Year to all authors and readers, the content providers and consumers, who have made our journal the best possible and We appreciate the contribution of each of you to the development of the Journal and hope that together we will be able to increase its rating and reader interest.

I hope that the coming 2019 year will bring you peace, good health, happiness, success and prosperity. I look forward to our continued fruitful cooperation.

With best wishes for a very happy and successful 2019

Sincerely,

Editor-in-Chief
Prof. Choyazonov

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-7-14
УДК: 575.113:577.21:615.2:614.2:338.2:616.04-08

Для цитирования: *Кривенко А.Н., Федорончук Т.В., Чойнзонов Е.Л., Иванов Р.А., Гришин Д.В., Лисица А.В., Кайшева А.Л.* Развитие отечественного рынка постгеномных технологий. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 7–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-7-14.

For citation: *Krivenko A.N., Fedoronchuk T.V., Choinzonov E.L., Ivanov R.A., Grishin D.V., Lisitsa A.V., Kaysheva A.L.* Development of Russian market for postgenome technologies. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 7–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-7-14.

РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**А.Н. Кривенко¹, Т.В. Федорончук¹, Е.Л. Чойнзонов², Р.А. Иванов³,
Д.В. Гришин¹, А.В. Лисица¹, А.Л. Кайшева¹**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», г. Москва, Россия¹

Россия, г. Москва, 119121, ул. Погодинская, 10/8. E-mail: kaysheva1@gmail.com¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: info@tnimc.ru²

Закрытое акционерное общество «Биокад», г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, 198515, ул. Связи, 34А. E-mail: ivanov@biocad.ru³

Аннотация

Выполнен анализ рынков и секторов экономики, развитие которых обеспечивается реализацией приоритета 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения» в области постгеномных технологий, перечня ключевых технологий, включая редактирование генома и молекулярное профилирование, на основе анализа больших данных с учетом рассмотрения ключевых российских и зарубежных стратегических и прогнозных документов, прогнозов крупных корпораций и консалтинговых агентств, новостных и научных открытых российских и зарубежных ресурсов. Выполненный анализ позволил заключить, что рынок постгеномных технологий в России активно развивается. Сегменты рынка демонстрируют высокие темпы роста, следуя в русле мировых тенденций. Государственные институты развития приняли ряд программ, ориентированных на поддержку и развитие сектора практического внедрения постгеномных технологий. Политика Правительства Российской Федерации, направленная на импортозамещение зарубежных лекарств и изделий медицинского назначения, позволила создать полный цикл отечественного производства целевых препаратов для персонализированной терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: постгеномные технологии, онкология, таргетные препараты, рынок, биотехнологии, зеленые технологии, белые технологии, красные технологии, персонализированная медицина, нанобиотехнологии, молекулярное профилирование.

DEVELOPMENT OF RUSSIAN MARKET FOR POSTGENOME TECHNOLOGIES

**A.N. Krivenko¹, T.V. Fedoronchuk¹, E.L. Choinzonov², R.A. Ivanov³,
D.V. Grishin¹, A.V. Lisitsa¹, A.L. Kaysheva¹**

V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia¹

10, Pogodinskaya Street, 119121-Moscow, Russia.

E-mail: inst.biomed.chem@gmail.com, kaysheva1@gmail.com¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: info@tnimc.ru²

CJSC BIOCAD, St. Petersburg, Russia³

34A, Svyasi Street, Strelna, 198515-St. Petersburg, Russia. E-mail: ivanov@biocad.ru³

Abstract

We performed the analysis of the markets and sectors of the economy, the development of which is ensured by the implementation of the priority 20v «The transition to personalized medicine, high-tech health care and health protection technologies» in the field of post-genomic technologies, including genome editing and molecular profiling, based on the analysis of big data, considering the key Russian and foreign strategic and forecast documents, forecasts of large corporations and consulting agencies, news and scientific open Russian and foreign resources. The analysis showed the active development of the market for post-genomic technologies in Russia. Market segments demonstrated high growth rates, following in line with global trends. State institutions had adopted a number of programs aimed at supporting and developing the sector of practical implementation of post-genomic technologies. The policy of the Government of the Russian Federation, aimed at importing foreign drugs and medical products, created a full cycle of domestic production of targeted drugs for personalized therapy of malignant tumors.

Key words: postgenomic technologies, oncology, targeted therapy, market, biotechnology, green technologies, white technologies, red technologies, personalized therapy, nano-biotechnology, molecular profiling.

Введение

Успешное завершение международного проекта «Геном человека» кардинальным образом изменило направление развития современной медицины, в том числе парадигму сегодняшней онкологии, и еще большие изменения можно предвидеть в ближайшем будущем. Приоритетной задачей современной медицины является внедрение новых технологий в повседневную практику [1].

Постгеномные технологии (ПГТ) опираются на знания о геномах живых организмов. К ним относятся генетическое редактирование и молекулярное профилирование, включая эпигеномику, транскриптомику, протеомику, метиломику, метаболомику, интерактомику [2, 3]. Потенциал ПГТ сложно переоценить, поскольку его реализация обеспечит очередную технологический скачок и ознаменует переход к медицине нового типа. С практической точки зрения это означает радикальное улучшение диагностики, переход к персонализированной и превентивной медицине, создание новых лекарств, а также применение принципиально иных методов лечения [4, 5].

Постгеномные технологии являются сквозными технологиями и помимо медицины способны обеспечить научно-технологический прорыв в вопросах селекции новых и совершенствовании

существующих сортов растений, пород животных, промышленной биотехнологии и проч. В 2017 г. Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (ИБМХ) совместно с Европейской протомной ассоциацией (EuPA) организовали международную научную конференцию «Клиническая протеомика. Постгеномная медицина» (г. Москва). В рамках мероприятия проводилось обсуждение достижений геномных и постгеномных технологий, примеров их коммерциализации в области персонализированной медицины и нутрициологии, спортивной медицины и wellness-индустрии (<http://clinprot2017.org>). Стоит отметить, что для постгеномной медицины не подходят шаблоны, используемые в ходе эпидемиологических исследований. Показателем эффективности применения постгеномных технологий в профилактической медицине является способность конкретного организма долговременно выдерживать воздействие определенного сочетания неблагоприятных факторов без запуска компенсаторных механизмов [6].

Гармонично развиваются в постгеномной эре технологии генетического редактирования (РГ). Сегодня в ряде стран технологии РГ из научно-исследовательских лабораторий переходят в клиническую практику [7, 8]. Разрабатываются принципиально новые методы для лечения и ис-

правления генетических нарушений у человека в любом возрасте [9].

Таким образом, постгеномные технологии в настоящее время являются магистральными направлениями приоритета, определённого пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента РФ от 01.12.2016, № 642).

Влияние постгеномных технологий на приоритетные рынки

За последнее десятилетие разработаны достаточно эффективные лабораторные технологии направленного редактирования геномов, которые лежат в основе получения клеточных линий, микроорганизмов, растений и животных с заданными свойствами. Активно разрабатываются методы прижизненного редактирования генома человека для лечения онкологических, орфанных, неинфекционных заболеваний. Помимо РГ, постгеномные технологии обеспечат переход от симптоматической медицины к превентивной и профилактической. Молекулярное профилирование, изучение взаимодействий молекулярных профилей человека обеспечивают исследователя важнейшей информацией об ассоциации биомакромолекул с (пато)физиологическим состоянием человека [10, 11].

Согласно отчету консалтинговой компании Grand View Research, объем мирового рынка биотехнологий на начало 2017 г. оценивался в 369,6 млрд долл. США. Ожидается, что к 2025 г. рынок биотехнологий достигнет 727,1 млрд долл. США, обеспечивая ежегодный рост на 7,4 % [12].

Ключевыми сегментами рынка в среднесрочной перспективе до 2025 г. станут регенеративная, персонализированная и диагностическая медицина, включая молекулярное профилирование. Компа-

нии, специализирующиеся на развитии методов регенеративной терапии и синтетической биологии, обеспечат рост сектора до 2025 г.

Сегментирование рынка биотехнологий по ключевым технологиям включает секвенирование ДНК, нанобиотехнологии, тканевую инженерию и регенерацию, ферментацию, клеточные технологии и др. В свою очередь, сегментирование по отраслям биотехнологий определяется медициной и здоровьесбережением, сельским хозяйством и продуктами питания, сохранением природных ресурсов и окружающей средой и др. (рис. 1). Профили сегментов биотехнологий глобального и отечественного рынка очень схожи. Так, ожидается, что флагманы развития биотехнологий, в первую очередь «белые» промышленные биотехнологии и биоэнергетика, сельское хозяйство и продукты питания («зеленые» технологии), медицина и здоровьесбережение («красные» технологии), в среднесрочной перспективе сохраняют свои лидирующие позиции [13] (Фарма-2020 – Программа Министерства промышленности и торговли развития поддержки фармацевтической отрасли до 2020 г.). Однако не меньшие темпы развития в России до 2020 г. получают сегменты биоэнергетики и аквапромышленности.

Основными рынками «красных» биотехнологий в области ПГТ являются:

- таргетная, иммунная и генная терапии злокачественных новообразований;
- генотерапевтические лекарственные препараты для лечения наследственных заболеваний;
- подходы к профилактике заболеваний, повышению продолжительности и качества жизни, основанные на использовании информации о геноме человека;
- омиксные методы диагностики для персонализации терапии тяжелых заболеваний, в том числе онкологических (таблица).

Рынки «белых» биотехнологий в области ПГТ:

- симбиотические растительно-микробные системы;

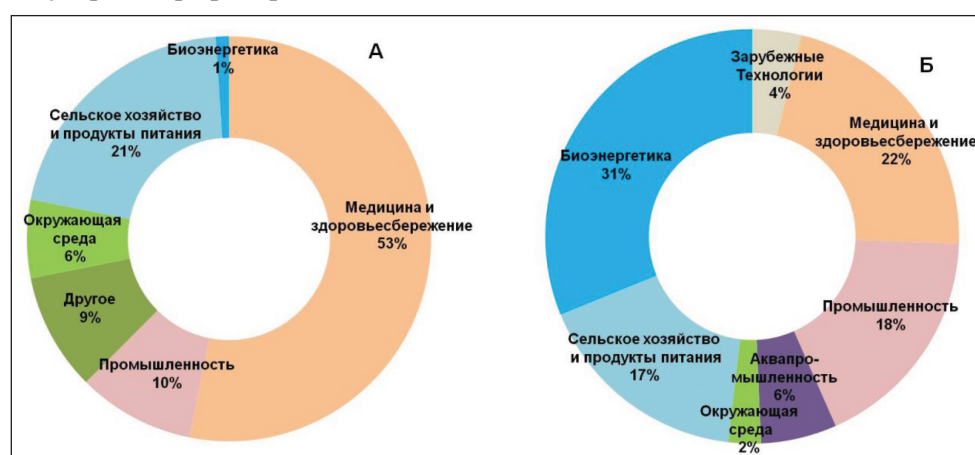


Рис. 1. Распределение мирового рынка (А) и отечественного (Б) между основными отраслями биотехнологий

Оценка степени влияния постгеномных технологий на приоритетные рынки

Рынки/Продукты	Постгеномные технологии				
	Геномная селекция	Редактирование/изменение генома	Клеточная инженерия тканей/органов/эмбрионов	Метаинженерия микроорганизмов и консорциумов	Омикс-оцифровка организмов
Терапия злокачественных образований, вирусных и бактериальных инфекций	0	5	2	3	5
Излечение наследственных заболеваний (снижение степени инвалидизации)	5	5	4	1	0
Синтетические/природные биоактивные соединения (фармсубстанции)	0	3	2	0	0
Высокопродуктивные растения, устойчивые к воздействию фитопатогенов, гербицидов, пониженным температурам	4	5	3	2	1
Сельскохозяйственно-ценные животные и аквакультуры, устойчивые к наиболее распространённым массовым заболеваниям	5	4	2	2	5
Симбиотические микробные системы (биопродуценты, удобрения и источник систем редактирования)	5	0	4	5	4
Возобновляемые ресурсы, плантации	5	5	1	5	3
Переработка отходов и биоремедиация	5	4	2	1	2

Примечание: оценка по 5-балльной шкале, где 5 – максимальное влияние, 1 – минимальное влияние.

– добыча и переработка полезных ископаемых, основанных на управлении микробиомами;

– «коррекция» микробиома как метод терапии заболеваний;

– переработка отходов и биоремедиация, основанные на использовании управляемых микробных консорциумов (таблица).

И, наконец, к «зеленым» биотехнологиям в области ПГТ относятся:

– выращивание высокопродуктивных растений, устойчивых к воздействию фитопатогенов и гербицидов;

– селекция животных, устойчивых к наиболее распространённым массовым заболеваниям;

– получение новых пород животных с помощью технологии геномной оценки племенной ценности эмбрионов;

– выращивание аквакультур с улучшенными потребительскими свойствами (таблица).

В географическом разрезе в настоящее время отрасль биотехнологий наиболее развита в США, на долю которой приходится около 40 % объема мирового рынка. США являются крупнейшим мировым поставщиком и потребителем биотехнологий по всем направлениям, в этой отрасли заняты более 1300 компаний. В Европе крупнейшими игроками этой отрасли являются: Великобритания, на долю которой приходится около половины всех венчурных инвестиций в биотехнологии; Германия со вторым после США биофармрынком; Франция, которая обладает значительным потенциалом в области биореакторов и агrobiотехнологий; а также Бельгия и Дания. Однако ожидается, что наиболее

быстрорастущими биотехнологическими рынками в ближайшие несколько лет станут страны Азиатско-Тихоокеанского региона, а именно Китай и Индия, обладающие огромным потенциалом развития отрасли. В России успешно реализуется госпрограмма «Фарма-2020», финансирование которой за последние 8 лет превысило 50 млрд руб. Программа предусматривает развитие сегментов медицины и здоровьесбережения, увеличение количества инновационных медико-биологических и фармкомпаний. Уже сегодня в России насчитывается 18 кластеров биотехнологической, фармацевтической и медицинской промышленности. Объем фармацевтического рынка, по данным исследовательского центра IPT Group, в 2016 г. составил 1,2 трлн рублей [14].

Развитие отечественного рынка таргетных препаратов для онкологии

Отечественный фармацевтический рынок является одним из самых быстрорастущих в мире [15]. Согласно последнему докладу «Focus on Russia» от Global Data, правительственные регуляторные инициативы улучшают основные рыночные показатели и способствуют развитию внутреннего фармрынка, который определяется коммерческим рынком и государственными закупками. Коммерческий рынок доминирует, на его долю приходится 73 % общей стоимости и 85 % объема. Однако внутренняя продукция коммерческого рынка в 2015 г. составляла лишь треть, или 6,05 млрд долл. США. Государственная фармацевтическая программа «Фарма-2020» в России в первую оче-

редь направлена на импортозамещение и развитие отечественного производства фармацевтических и медицинских препаратов, изделий медицинского назначения. В ответ на инициативу «Фарма-2020» фармацевтические гиганты Novartis, Takeda, Teva, Novo Nordisk организуют производственные мощности на территории России. В свою очередь, Pfizer и Bayer подписали соглашения о партнерстве с отечественными производителями [15].

Как уже говорилось выше, правительство России активно внедряет политику импортозамещения в более чем 20 секторах биотехнологий, включая фармацевтику, нацеленную к 2020 г. на практически полную замену зарубежных препаратов и изделий медицинского назначения. В августе 2017 г. Российская государственная корпорация «Ростех» и фармацевтическая компания «Марафон Групп» (<http://marathongroup.ru>) объявили о слиянии. После слияния фармацевтическая дочка «Нацимбио» (<https://nacimbio.ru>) будет ориентирована на создание национального фармацевтического сектора и производство инновационных отечественных лекарственных препаратов. Сегодня «Марафон Групп» производит около 350 лекарств и медицинских продуктов и работает в направлении обеспечения национального суверенитета в производстве и поставке лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения, отсутствие производства которых на территории России представляет угрозу национальной безопасности в области здравоохранения. Рынок медицинских изделий в России в 2016 г. оценивался в 6,7 млрд долл. США [15]. Основными факторами роста этого сегмента является повышение продолжительности жизни населения и связанный с этим спрос на продукты и услуги здравоохранения, а также популяризация в обществе концепции здоровьесбережения и превентивной медицины.

Второй крупной инициативой правительства стало внедрение Комплексной программы развития биотехнологии в Российской Федерации на период до 2020 г. Целью инициативы является выход России на лидирующие позиции в области

биомедицины, агробιοтехнологий, промышленной биотехнологии и биоэнергетики. Ожидаемыми результатами реализации Программы станут увеличение на порядок потребления биотехнологической продукции на внутреннем рынке, импортозамещение и выход производства биотехнологической продукции в объеме 1 % ВВП к 2020 г.

Сейчас уже очевидно достижение предела эффективности традиционной медицины (рис. 2). Так, структура основных причин смертности на протяжении последних 50 лет практически постоянна во всем мире. По сравнению с Россией в развитых странах с высокой долей пожилого населения лидирующей причиной смертности также является болезнь Альцгеймера [16]. Многолетнее сохранение структуры топ-10 наиболее опасных заболеваний, включая злокачественные новообразования, свидетельствует о том, что традиционная медицинская модель неэффективна как в России, так и за рубежом (рис. 2).

По данным Федеральной службы государственной статистики, в России болезни системы кровообращения и онкологические заболевания являются главными причинами летальных исходов в 50 % и 17 % случаев соответственно. Как уже отмечалось, такая структура смертности по заболеваниям остается однородной на протяжении многих десятилетий.

По данным ВОЗ (2017), объемы неинфекционных заболеваний (НИЗ) также растут. Являясь системными болезнями, НИЗ наиболее характерны для развитых стран, где продолжительность жизни высока. Так, в мире 46 млн человек болеют деменцией, и каждые 20 лет их число будет возрастать вдвое [17]. Неинфекционные заболевания являются дорогими недугами. Ежегодно на борьбу с онкологическими заболеваниями страны мира тратят около 895 млрд долл., нейродегенеративными заболеваниями – 818 млрд долл., и сердечно-сосудистыми – 753 млрд долл. [18]. Средства направлены на медицинскую помощь и социальные выплаты, в них оценены потери от снижения ожидаемой производительности труда. Расходы на лечение НИЗ воз-

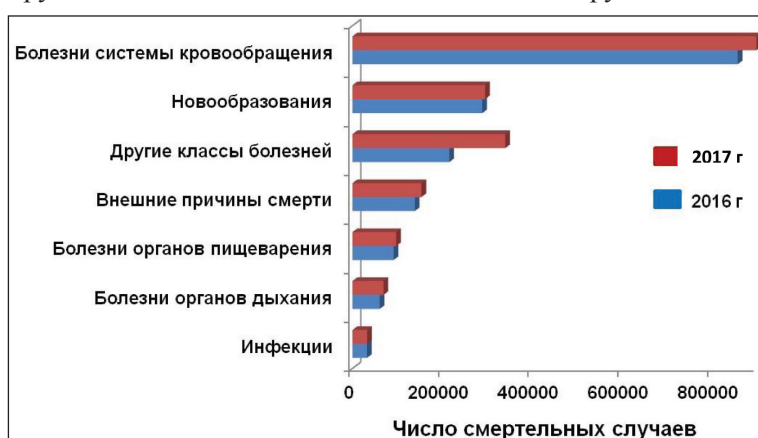


Рис. 2. Сравнение основных причин смерти в России в 2016 и 2017 гг. по данным Федеральной службы государственной статистики (<http://www.gks.ru>)

растают с каждой стадией заболевания, поскольку траты на лечение рака I–II стадий в 2,5 раза ниже, чем расходы на лечение злокачественных новообразований III–IV стадий [19].

В целом фармацевтическая и медицинская промышленность во многом зависят от иностранных производителей активных фармацевтических субстанций, сырья и оборудования. Однако ситуация несколько отличается в отношении биотехнологических препаратов. В отличие от дженериков, или воспроизведенных лекарственных препаратов, субстанции которых получают методами химического синтеза, организация полного цикла производства биологических препаратов обладает экономическими преимуществами. В силу того, что свойства биологических лекарственных препаратов во многом определяются технологией их производства, безопасность и эффективность каждого воспроизведенного биологического лекарственного препарата (биоаналога) должна быть доказана в дорогостоящих сравнительных клинических исследованиях. Технологией промышленного производства субстанций биотехнологических препаратов в мире владеет относительно небольшое число компаний, что вместе со значительной себестоимостью обуславливает их высокую цену. Необходимость существенных инвестиций в вывод биоаналога на рынок диктует целесообразность дополнительных инвестиций в собственное производство субстанции для контроля над себестоимостью и обеспечения высокой рентабельности. Поэтому локальное производство биологических лекарственных препаратов стало наиболее успешным примером реализации программы «Фарма-2020». Бенефициарами стали «Ф-Синтез», «Р-Фарм», МБЦ «Генериум», «Биокад» и другие. За время действия программы доля российских производителей на рынке выросла до 27 %. Освоен промышленный выпуск более 80 % из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Так, компанией «Биокад» (<https://biocad.ru>) разработаны, зарегистрированы и выпущены на рынки Российской Федерации и других стран биоаналоги трех препаратов для лечения онкологических заболеваний – Ацеллбия (ритуксимаб), Гертикад (трастузумаб) и Авега (бевацизумаб). Данные препараты до 2014 г. были лидерами по объемам затрат государственного бюджета на противоопухолевые лекарственные средства; высокая стоимость оригинальных лекарственных препаратов обуславливала их малодоступность для российских больных.

Однако стоит отметить, что зачастую затрудняет коммерциализацию инновационных препаратов продолжительность цикла от фундаментального открытия до выведения препарата на рынок, который занимает около 15 лет. При этом 90 % лекарственных кандидатов не доходят до последней стадии клинических испытаний. В связи с этим фармкомпания опасаются финансировать такие

проекты. С целью снижения затрат и сроков разработки ведущие мировые фармацевтические компании плотно взаимодействуют с университетами и частными исследовательскими лабораториями, которые разрабатывают для них новые кандидатные маркеры и сопровождают процесс доклинических и клинических испытаний.

С целью стимулирования разработки оригинальных лекарственных препаратов Министерство промышленности и торговли России в 2015 г. начало предоставлять субсидии на разработку улучшенных аналогов первых в классе лекарственных препаратов. Создание следующих в классе лекарственных препаратов, действующих на клинически валидированную мишень, сопряжено со значительно меньшими рисками неудачи доклинических и клинических исследований.

Создание биоаналогов и следующих в классе препаратов способно обеспечить устойчивый фундамент для развития биотехнологической промышленности. Однако с точки зрения выхода на рынки высокоразвитых стран наибольшие перспективы имеет разработка первых в классе препаратов с потенциально прорывной эффективностью. При этом вероятность достижения успеха в опережающей разработке максимальна в случае использования относительно недавно появившихся платформенных технологических решений. Примером такой платформенной технологии, находящейся в мире в процессе активного совершенствования, является генетическое редактирование. Особенно большие перспективы здесь открываются в связи с развитием технологии CRISPR/Cas9, позволяющей с высокой точностью редактировать или заменять гены, ответственные за проявление наследственных генетических заболеваний.

Заключение

Рынок биотехнологий в России развивается бурными темпами, однако значительно отстает от показателей западных стран. На государственном уровне был принят ряд программ, поддерживающих развитие биотехнологий в различных отраслях. Важная роль в развитии отрасли отводится Технологическим платформам «Медицина будущего», «Биотех 2030», «Биоэнергетика», а также национальным технологическим инициативам «ХелсНет» и «ФудНет». Акцентированы национальные технологические инициативы на импортозамещение. При поддержке программы «Фарма-2020» создаются аналоги зарубежных и оригинальных препаратов, прежде всего, лекарственные средства таргетной терапии злокачественных новообразований.

По предварительным оценкам, к 2030 г. будут достигнуты следующие экономические эффекты от развития ПГТ:

– развитие внутреннего рынка Российской Федерации (до 34 млрд долл. к 2035 г.), рост экс-

портного потенциала за счёт выхода российских поставщиков продукции и услуг на международную арену (до 150 млрд. долл. к 2035 г.);

– увеличение доли компаний из РФ на мировом рынке – до 15 % в странах БРИКС и до 10 % в остальном мире;

– рост конкурентоспособности отечественного сельского хозяйства на внутреннем и мировом рынке и достижение к 2035 г. доли экспорта отечественных сельскохозяйственных культур и продукции племенного и товарного животноводства в общем объеме российского производства

(в том числе в виде семян и генного материала) 35–40 %;

– рост уровня возврата государственных инвестиций в НИОКР в области развития отечественных компетенций в селекции сельскохозяйственных культур и товарного и племенного животноводства на 30–40 %.

Политика правительства России, направленная на импортозамещение зарубежных лекарств и изделий медицинского назначения, позволила создать полный цикл отечественного производства таргетных препаратов для персонализированной терапии злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арчаков А.И. Постгеномные технологии и молекулярная медицина. Вестник российской академии наук. 2004; 74 (5): 423–428. [Archakov A.I. Postgenomic technology and molecular medicine. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2004; 74 (5): 423–428. (in Russian)].
2. Bai J.P.F., Melas I.N., Hur J., Guo E. Advances in omics for informed pharmaceutical research and development in the era of systems medicine. Expert Opin Drug Discov. 2018 Jan; 13 (1): 1–4. doi: 10.1080/17460441.2018.1394839.
3. Crouser E.D., Fingerlin T.E., Yang I.V., Maier L.A., Nana-Sinkam P., Collman R.G., Kaminski N. Application of ‘Omics’ and Systems Biology to Sarcoidosis Research. Ann Am Thorac Soc. 2017 Dec; 14 (Supplement_6): S445–S451. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-567OT.
4. Cheng T., Zhan X. Pattern recognition for predictive, preventive, and personalized medicine in cancer. EPMA J. 2017 Mar 9; 8 (1): 51–60. doi: 10.1007/s13167-017-0083-9.
5. Дедов И.И., Тюльпачов А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 67 (12): 4–12. [Dedov I.I., Tulpakov A.N., Chkhonin V.P., Baklaushv V.P., Archakov A.I., Moshkovsky S.A. Personalized medicine: current state and prospects. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012; 67 (12): 412. (in Russian)].
6. Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016; 71 (3): 255–260. [Lisitsa A.V., Ponomarenko Ye.A., Lokhov P.G., Archakov A.I. Postgenomic medicine: an alternative to biomarkers. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016; 71 (3): 255–260. (in Russian)].
7. Ando D., Meyer K. Gene Editing: Regulatory and Translation to Clinic. Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Oct; 31 (5): 797–808. doi: 10.1016/j.hoc.2017.06.002.
8. Boom in human gene editing as 20 CRISPR trials gear up [Internet]. URL: <https://www.newscientist.com/article/2133095-boom-in-human-gene-editing-as-20-crispr-trials-gear-up/> (cited 03.10.2018).
9. What is Gene Therapy? [Internet]. URL: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ucm573960.htm> (cited 03.10.2018).
10. Кайшева А.Л., Копылов А.Т., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Галиуллин Р.А., Анашкина А.С., Арчаков А.И., Иванов Ю.Д. Протеомный анализ белкового профиля сывороток крови больных аутизмом детей. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (5): 12–17. [Kaysheva A.L., Kopylov A.T., Yurov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.,
11. Galiullin R.A., Anashkina A.S., Archakov A.I., Ivanov Y.D. Proteomic analysis of blood serum protein profiles in children with autism. Problems of Practical Pediatrics. 2016; 11 (5): 12–17. (in Russian)]. doi: 10.20953/1817-7646-2016-5-12-17.
12. Khamova T.V., Kaysheva A.L., Ivanov Y.D., Pleshakova T.O., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Schetkin A.A., Archakov A.I. Serologic Markers of Autism Spectrum Disorder. J Mol Neurosci. 2017 Aug; 62(34): 420–429. doi: 10.1007/s12031-017-0950-9.
13. Biotechnology Market Analysis By Application (Health, Food & Agriculture, Natural Resources & Environment, Industrial Processing Bioinformatics), By Technology, And Segment Forecasts, 20182025 [Internet]. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biotechnology-market> (cited 03.11.2017).
14. Pharmaceutical Research & Innovations in Pharma Industry [Internet]. URL: <https://pharmabiotech.pharmaceuticalconferences.com> (cited 03.11.2017).
15. Понов И. Золотые молекулы: как в России развиваются биотехнологии [Internet]. URL: <http://www.forbes.ru/biznes/347013-zolotyie-molekuly-kak-v-rossii-razvivayutsya-biotehnologii> (cited 03.11.2018). [Popov I. Golden Molecules: How Biotechnologies are Developing in Russia [Internet]. URL: <http://www.forbes.ru/biznes/347013-zolotyie-molekuly-kak-v-rossii-razvivayutsya-biotehnologii> (cited 03.11.2018). (in Russian)].
16. Russia viewed as one of the fastest growing pharma markets Sponsorship Information [Internet]. URL: <https://www.thepharmaletter.com/article/russia-viewed-as-one-of-the-fastest-growing-pharma-markets> (cited 03.11.2018).
17. Prince M., Wimo A., Guerchet M., Ali G.-C., Wu Yu-T., Prina W. World Alzheimer Report 2015. Alzheimer’s Disease International. 2015; 88.
18. Brewer G.L. Copper-2 Hypothesis for Causation of the Current Alzheimer’s Disease Epidemic Together with Dietary Changes That Enhance the Epidemic. Chem Res Toxicol. 2017 Mar 20; 30 (3): 763–768. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00373.
19. How Much Cancer Costs [Internet]. URL: <https://www.drugwatch.com/2015/10/07/cost-of-cancer> (cited 03.11.2018).
20. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития [Internet]. URL: http://biotech2030.ru/wp-content/uploads/2015/08/20141020_Russia-Biotechnology-Market_fin-1.pdf (cited 03.11.2018). [Overview of the biotechnology market in Russia and an assessment of its development prospects [Internet]. URL: http://biotech2030.ru/wp-content/uploads/2015/08/20141020_Russia-Biotechnology-Market_fin-1.pdf (cited 03.11.2018). (in Russian)].

Поступила/Received 13.10.18
Принята в печать/Accepted 12.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривенко Антон Николаевич, главный специалист по взаимодействию с институтами развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (г. Москва, Россия). E-mail: krivenko.sgc@gmail.com.

Федорончук Тамара Васильевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1215-3976. ResearcherID (WOS): W-9401-2018. Author ID (Scopus): 6508278677. ORCID: 0000-0003-0006-6504. E-mail: tamara_fedoronch@mail.ru.

Чойнзонов Евгений Лхаматренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Author ID (РИНЦ): 550195 ORCID: 0000-0002-3651-0665. ResearcherID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

Иванов Роман Алексеевич, вице-президент по разработкам и исследованиям, Закрытое акционерное общество «БИОКАД» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9524-9499. Author ID (Scopus): 57194510450. E-mail: ivanov@biocad.ru.

Гришин Дмитрий Викторович, старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9744-3593. ResearcherID (WOS): F-7500-2015. AuthorID (Scopus): 35111048000. ORCID: 0000-0002-0756-1869. E-mail: molbiol_ibm@inbox.ru.

Лисица Андрей Валерьевич, доктор биологических наук, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 108704. ResearcherID (WOS): B-5260-2012. AuthorID (Scopus): 6701622135. E-mail: inst.biomed.chem@gmail.com.

Кайшева Анна Леонидовна, научный сотрудник, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7473-7581. Author ID (Scopus): 15725698800. ORCID: 0000-0003-4472-2016. E-mail: kaysheva1@gmail.com.

Финансирование

Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы». Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации. Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anton N. Krivenko, Chief Specialist for Interaction with Development Institutions, V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry (Moscow, Russia). E-mail: krivenko.sgc@gmail.com.

Tamara V. Fedoronchuk, PhD, Leading researcher, V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry (Moscow, Russia). ResearcherID (WOS): W-9401-2018. Author ID (Scopus): 6508278677. ORCID: 0000-0003-0006-6504. E-mail: tamara_fedoronch@mail.ru.

Evgeny L. Choynzonov, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Tomsk National Research Medical Cancer, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3651-0665. ResearcherID: P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

Roman A. Ivanov, Vice President of Research and Development, CJSC BIOCAD (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57194510450. E-mail: ivanov@biocad.ru.

Dmitriy V. Grishin, PhD, Senior Researcher, V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry (Moscow, Russia). ResearcherID (WOS): F-7500-2015. Author ID (Scopus): 35111048000. ORCID: 0000-0002-0756-1869. E-mail: molbiol_ibm@inbox.ru.

Andrey V. Lisitsa, DSc, Member of the Russian Academy of Sciences, Director V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry (Moscow, Russia). ResearcherID (WOS): B-5260-2012. AuthorID (Scopus): 6701622135. E-mail: inst.biomed.chem@gmail.com.

Anna L. Kaysheva, PhD, V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 15725698800. ORCID: 0000-0003-4472-2016. E-mail: kaysheva1@gmail.com.

Funding

Federal Target Program «Research and development on priority directions of scientific and technological complex of Russia for 2014–2020». Agreement on subsidy dated October 23, 2017 No. 14.601.21.0015 between the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Tomsk NIMC, to carry out research work on the topic: «Development of forecast's implementation of the priority scientific and technological development, as defined by paragraph 20v «Transition to personalized medicine, high-tech health care and health saving technologies, including through the rational use of drugs (primarily antibacterial)» of Strategies for the scientific and technological development of the Russian Federation. The unique identifier of the work (project) RFMEFI60117X0015. State Agreement Identifier 0000000007417PE10002.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26
УДК: 616.24-006.6:313.13+312.2

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 15–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.

For citation: Merabishvili V.M., Arseniev A.I., Tarkov S.A., Barchuk A.A., Shcherbakov A.M., Demin E.V., Merabishvili E.N. Lung cancer morbidity and mortality. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 15–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ РАКА ЛЕГКОГО, ДОСТОВЕРНОСТЬ УЧЕТА

В.М. Мерабишвили¹, А.И. Арсеньев¹, С.А. Тарков¹, А.А. Барчук¹,
А.М. Щербаков¹, Е.В. Демин¹, Э.Н. Мерабишвили²

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: MVM@niiioncologii.ru¹
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 47. E-mail: bogdanova.k@mail.ru²

Аннотация

Введение. Рак легких (РЛ) – злокачественное новообразование с высоким уровнем летальности. По данным Международного агентства исследований рака (МАИР), количество первичных случаев рака в 184 странах мира возросло до 14,1 млн, количество смертей увеличилось до 8,2 млн. Первое место среди всех злокачественных новообразований принадлежит РЛ (13 % всех случаев). Наибольшее число умерших приходится на РЛ (1,6 млн, или 19,4 % от общего количества смертей от рака). **Цель исследования** – изучить динамику распространенности РЛ и оценить реальное состояние учетных случаев этой группы новообразований. **Материал и методы.** Материалом послужили данные монографий «Рак на пяти континентах», включающие информацию базы данных ракового регистра Санкт-Петербурга, справочные материалы МНИОИ им. П.А. Герцена, подготовленные нами обзоры заболеваемости и смертности населения СЗФО РФ, расчеты индекса достоверности учета (ИДУ). **Результаты.** Проведенный анализ заболеваемости и смертности населения в России от РЛ показал, что в целом за последние 10 лет аналитические показатели улучшились, но на многих территориях сохраняется существенный недоучет первичных больных, что снижает сводный показатель заболеваемости населения России и ряда административных территорий. **Выводы.** Установлены закономерности динамики заболеваемости по возрастным показателям ИДУ РЛ. Потери первичных случаев РЛ по России могут составлять 15–20 %, или 9–12 тыс. случаев ежегодно.

Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость, смертность, стандартизованные показатели, качество первичного учета, динамика показателей, картограммы.

LUNG CANCER MORBIDITY AND MORTALITY

V.M. Merabishvili¹, A.I. Arseniev¹, S.A. Tarkov¹, A.A. Barchuk¹,
A.M. Shcherbakov¹, E.V. Demin¹, E.N. Merabishvili²

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia¹
68, Leningradskay Street, Pesochny, 197758-St. Petersburg, Russia.
E-mail: MVM@niiioncologii.ru¹
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia²
47, Piskarevsky pr., 195067-St. Petersburg, Russia. E-mail: bogdanova.k@mail.ru²

Abstract

Background. According to a report by the International Agency for Research on Cancer (IARC), lung cancer (LC) is among the leading causes of morbidity and mortality worldwide, with an estimated incidence of 14.1 million new cases of the disease and 8.2 million cancer deaths in 2012. Lung cancer is the most common cancer worldwide, accounting for 13 % of all new cancer cases and 19.4 % of deaths. **The purpose of the study** was to evaluate LC prevalence and to measure the quality of population-based cancer registries by the indices of the proportion of total incident cases. **Material and methods.** The study material was given from the monograph «Cancer on Five Continents», which included data from the database of the Cancer Registry of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute (St. Petersburg), surveys of morbidity and mortality in the North-West Federal District, estimations of proportion of the true incidence that was registered in population-based registries. **Results.** The analysis of lung cancer morbidity and mortality in Russia showed a significant improvement in analytical indices over the past 10 years, however, underestimation of primary cases, reduced the overall lung cancer incidence rate. **Conclusions.** The dynamics of age-specific lung cancer incidence was shown. The loss of primary lung cancer cases was estimated to be 15–20 % annually.

Key words: lung cancer, morbidity, mortality, standardized rates, quality of primary estimation, dynamics of rates, cartograms.

Рак легких – злокачественное новообразование, развивающееся из эпителиальных клеток легочной ткани. По данным МАИР, количество первичных случаев рака в 184 странах мира возросло до 14,1 млн, количество смертей увеличилось до 8,2 млн. Первое место среди всех злокачественных новообразований принадлежит РЛ (13 % всех случаев), второе – раку молочной железы (11,9 %), третье – колоректальному раку (9,75 %). Наибольшее число умерших приходится на РЛ (1,6 млн, или 19,4 % от общего количества смертей от рака) [1].

Заболеваемость раком легкого населения некоторых стран мира

По последним данным, опубликованным МАИР в X томе монографии «Рак на 5 континентах», максимальный стандартизованный показатель заболеваемости мужчин РЛ – 90,1 ‰_{0000} – зафиксирован в Турции (Измир). Показатель более 50 ‰_{0000} зафиксирован для мужчин Франции, Китая, Великобритании, Эстонии, Германии, Польши, Литвы и Беларуси. Минимальные уровни характерны для Индии (Мумбай) – 9,3 ‰_{0000} , Зимбабве (Хараре, африканцы) – 10,1 ‰_{0000} и Колумбии (Гала) – 19,0 ‰_{0000} (рис. 1). У женщин этот показатель значительно ниже, но максимальный отмечен в США (42 штата) – 36,4 ‰_{0000} , Дании – 35,2 ‰_{0000} и Канаде – 34,3 ‰_{0000} (рис. 2). Россия представлена только Санкт-Петербургом. У мужчин средние показатели – 48,1 ‰_{0000} , у женщин более низкие – 7,5 ‰_{0000} [1].

Необходимо с особой осторожностью относиться к высказываниям коллег в Интернете о том, что в последние годы заболеваемость населения РЛ заметно растет. Эту тенденцию мы можем подтвердить только для женского населения. Так, среди мужского населения за последние 20 лет, при сравнении данных монографий МАИР 6 и 10-го тома «Рак на 5 континентах» [1, 2], мы видим, что снижение стандартизованных показателей заболеваемости

РЛ у мужчин произошло в основном в Австралии, Великобритании, Германии, Италии, Канаде, Китае, Франции, США и других странах и незначительный рост показателя отмечен в Норвегии, Исландии, Бразилии, Беларуси и Японии. Однако, по данным большинства раковых регистров, заболеваемость женщин РЛ существенно возросла.

Заболеваемость населения России раком легкого

В России ежегодно регистрируется более 60 000 (60 467 – 2016 г.) первичных случаев РЛ, в том числе 48 058 среди мужчин и 12 409 среди женщин [3]. Индекс отношения заболеваемости РЛ мужчин и женщин в «грубых» показателях равен 3,87, в стандартизованных – 6,33, т.е., если бы возрастной состав мужчин и женщин был бы одинаков (в соответствии со стандартным распределением), реально мужчины заболевают РЛ в России не в 4, а более чем в 6 раз чаще [3].

В структуре онкологической патологии России удельный вес РЛ среди мужского населения в 2016 г. составил 17,6 %, среди женского – 3,8 %. За последние 10 лет «грубый» показатель заболеваемости мужчин России РЛ снизился с 71,8 до 70,7 ‰_{0000} , стандартизованные показатели уменьшились с 56,6 до 48,9 ‰_{0000} . Среди женского населения РЛ вырос в «грубых» показателях с 12,9 до 15,8 ‰_{0000} (на 20,9 %), в стандартизованных – с 6,7 до 7,7 ‰_{0000} (на 13,0 %) [3, 4]. Реальные изменения уровней заболеваемости населения России рассмотрим после расчета индекса достоверности учета.

В трех последующих таблицах представлено ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости больных РЛ в России (табл. 1–3). В первой таблице дано ранговое распределение заболеваемости больных РЛ на оба пола (табл. 1), а затем отдельно для мужского и женского населения [3–5].

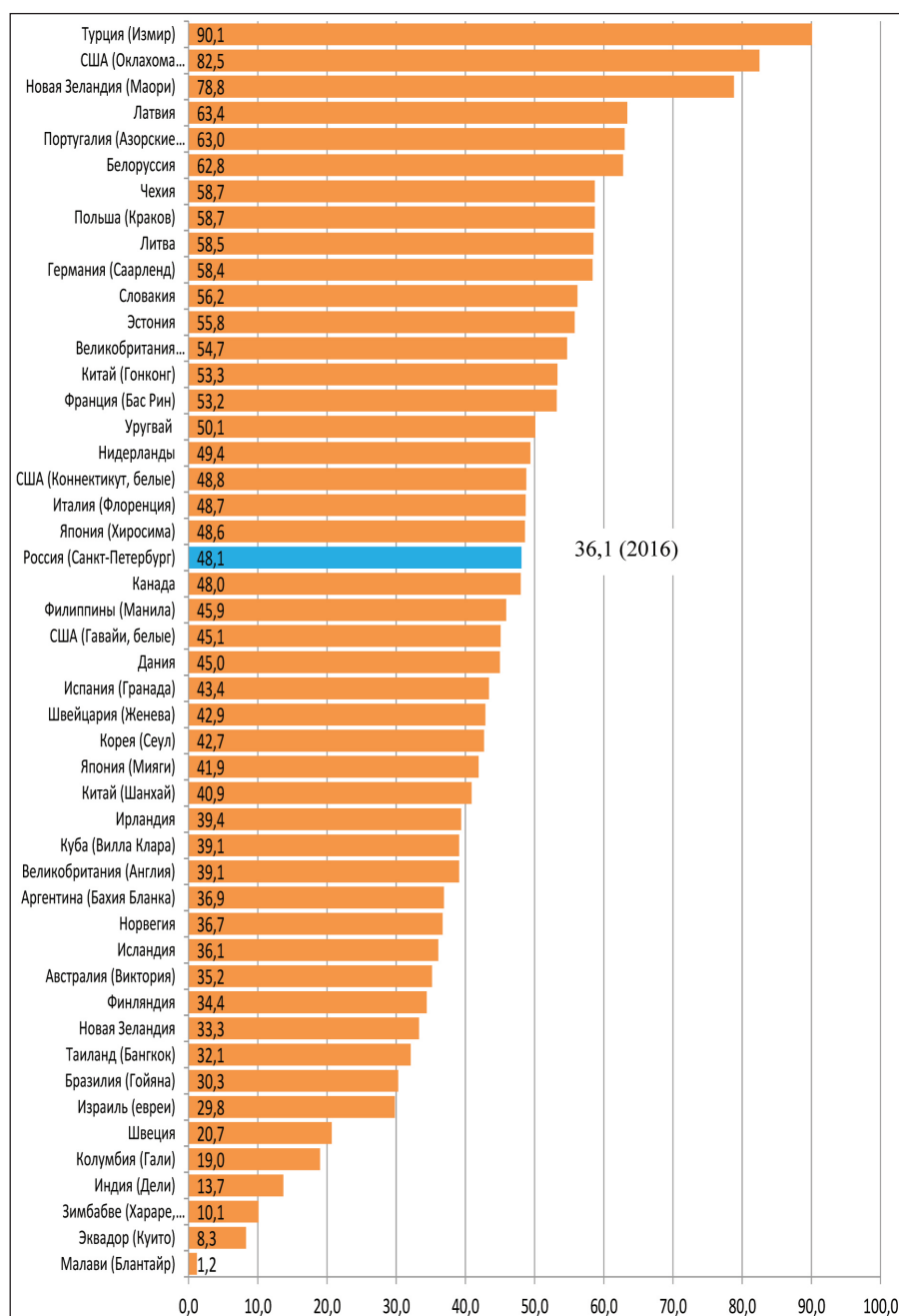


Рис. 1. Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости мужчин раком легкого [1]

Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости больных РЛ (на оба пола) зарегистрирован в Еврейской автономной области – 47,57 и в Республике Тыва – 41,64 ‰, что в 2 раза больше среднероссийского показателя – 23,77 ‰. Показатель более 30,0 ‰ отмечен на 23 административных территориях, в том числе в первую очередь в Магаданской и Сахалинской областях, Иркутской области и Чечне (табл. 1) и в целом ряде территорий Дальневосточного и Сибирского федеральных округов.

В Санкт-Петербурге уровень заболеваемости населения РЛ ниже среднероссийского и составляет 21,93 ‰. Минимальный уровень заболеваемости РЛ в Москве, по официальным данным, 12,86 ‰, но в Москве один из самых высоких

уровней индекса достоверности учета – 1,17 (на оба пола), для мужчин – 1,2, для женщин – 0,92, т.е. налицо существенный недоучет первичных случаев РЛ. В Еврейской АО и Республике Тыва ИДУ существенно ниже среднероссийского показателя. Особенности заболеваемости ЗНО легких мужчин и женщин представлены в табл. 2 и 3.

Динамика заболеваемости и смертности населения раком легкого Северо-Западного федерального округа России

В таблицах 4, 5 представлена динамика грубых и стандартизованных показателей заболеваемости населения СЗФО РФ раком легкого отдельно для мужчин и женщин. Если по «грубым показателям» у мужчин уменьшение показателя отмечено только

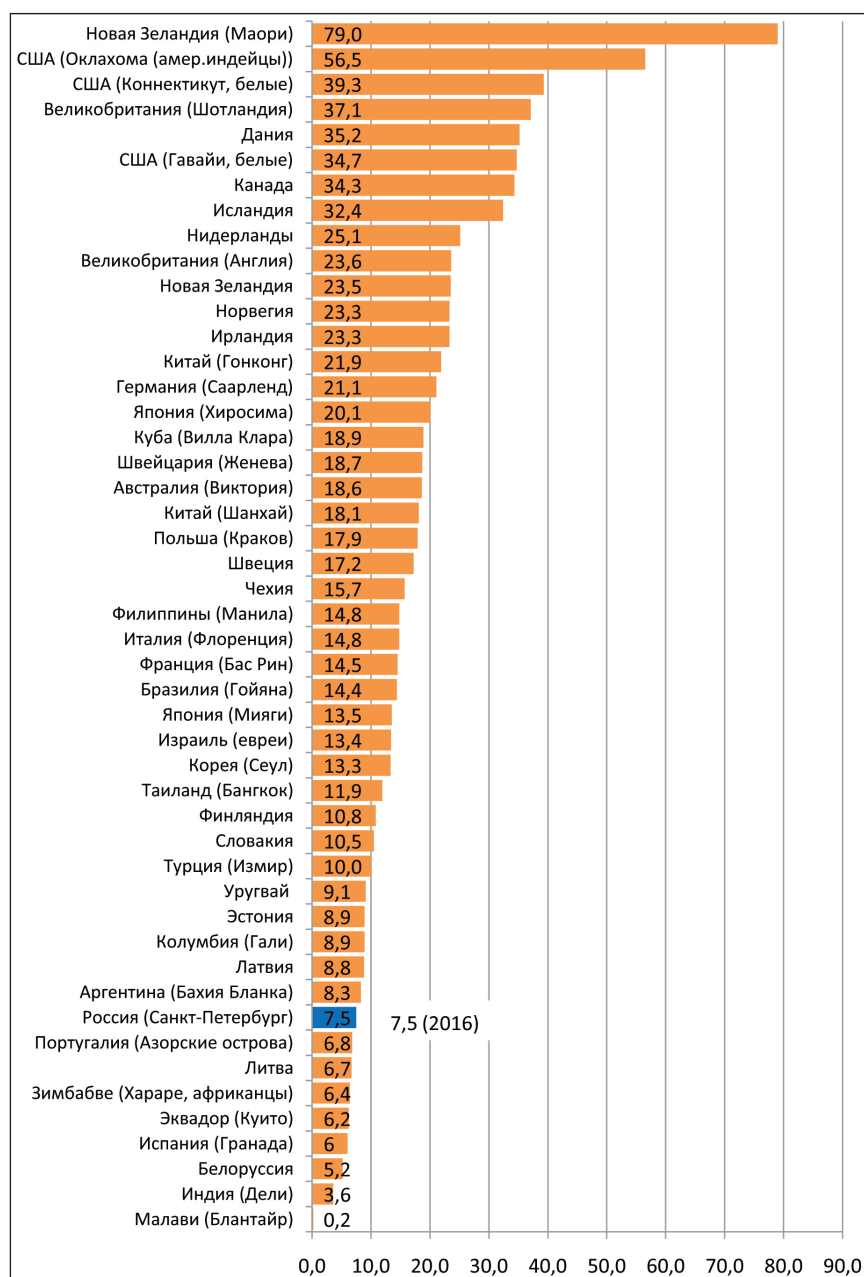


Рис. 2. Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости женщин раком легкого [1]

в Калининградской и Ленинградской областях, то по стандартизованным показателям практически везде, кроме Санкт-Петербурга.

Среди женщин снижение рака легкого в «грубых» показателях отмечено только в Калининградской области, в стандартизованных – только в Республике Коми, но здесь период расчета показателей на год меньше. В целом по СЗФО РФ стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого среди мужского населения снизились на 8,0 % (рис. 3), среди женского увеличились на 24,5 % (рис. 4) в соответствии с общей тенденцией в мире и России [3–6].

Снижение стандартизованных показателей смертности мужского населения СЗФО несколько выше, чем в среднем по России, – 14,9 % (с 49,7 до 42,3 ‰_{0000}) и 13,6 (с 49,49 до 42,74 ‰_{0000}). Среди

женского населения СЗФО РФ отмечен рост этого показателя на 5,3 % (с 6,25 до 6,58 ‰_{0000}), на фоне снижения этих показателей по России с 2010 по 2016 г. на 3,3 % (с 5,68 до 5,49 ‰_{0000}).

Смертность от рака легкого на административных территориях России

Ежегодно в России погибает более 50 000 жителей от РЛ (51 476 – 2016 г.), в том числе 42 139 мужчин и 9 337 женщин. Соотношение мужчин и женщин в грубых показателях 62,0 и 11,86 (1 к 5,2), в стандартизованных – 42,74 и 5,49 (1 к 7,8), т.е. реально мужчины от РЛ умирают практически в 8 раз чаще, чем женщины [3].

Удельный вес умерших от РЛ в России (2016 г.) среди всех ЗНО для мужчин составляет 26,5 %, для женщин – 6,8 (2016 г.). За последние 10 лет

Таблица 1

Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости больных раком легкого по некоторым административным территориям России и всем административным территориям СЗФО РФ.

Оба пола (2016 г.) [3, 5]

Территория	Стандарт. показатель	Территория	Стандарт. показатель
Еврейская авт. обл.	47,57	...	
Республика Тыва	41,64	Псковская область	24,80
Магаданская область	39,05	...	
Сахалинская область	35,56	Владимирская область	23,85
Иркутская область	34,76	Россия	23,77
Республика Чечня	34,71	Республика Татарстан	23,57
Алтайский край	33,47	Северо-Западный ФО	23,55
Чукотский авт. округ	33,47	...	
Забайкальский край	32,8	Самарская область	22,65
Республика Хакасия	32,75	...	
Республика Саха (Якутия)	32,70	Калужская область	21,94
Томская область	32,15	г. Санкт-Петербург	21,93
Омская область	32,13	Республика Башкортостан	21,88
Оренбургская область	31,78	...	
...		Калининградская область	21,08
Новгородская область	30,8	...	
...		Вологодская область	20,30
Мурманская область	30,21	...	
...		Ленинградская область	19,75
Архангельская обл. (б/а.о)	28,15	...	
Республика Коми	27,69	г. Севастополь	14,96
...		Республика Северная Осетия	12,98
Республика Карелия	26,82	г. Москва	12,86
...			
Челябинская область	25,99		

Таблица 2

Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости больных раком легкого по некоторым административным территориям России и всем административным территориям СЗФО РФ.

Мужчины (2016 г.) [3, 5]

Территория	Стандарт. показатель	Территория	Стандарт. показатель
Еврейская авт. обл.	93,67	...	
Иркутская область	74,13	Челябинская область	55,65
Сахалинская область	72,83	...	
Алтайский край	72,52	Псковская область	53,88
Магаданская область	70,73	...	
...		Россия	48,88
Ненецкий АО	67,19	...	
Мурманская область	66,9	Вологодская область	43,45
Республика Чечня	66,3	г. Санкт-Петербург	41,59
Новгородская область	65,56	Ленинградская область	41,54
...		...	
Республика Коми	60,11	Калининградская область	40,86
...		...	
Архангельская обл. Б/АО	59,4	Республика Северная Осетия	25,66
...		г. Москва	22,61
Республика Карелия	58,2		

Таблица 3

Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости больных раком легкого по некоторым административным территориям России и всем административным территориям СЗФО РФ.

Женщины (2016 г.) [3, 5]

Территория	Стандарт. показатель	Территория	Стандарт. показатель
Республика Тыва	23,94	Республика Крым	8,09
Магаданская область	18,99	Республика Карелия	8,02
Еврейская авт. обл.	16,34	...	
Республика Саха (Якутия)	14,72	Россия	7,72
Забайкальский край	14,61	...	
Сахалинская область	12,9	Самарская область	7,29
Республика Бурятия	12,52	...	
...		Псковская область	6,75
Мурманская область	10,6	Астраханская область	6,57
г. Санкт-Петербург	10,54	Ленинградская область	6,49
...		...	
Архангельская обл. (Б/АО)	9,57	г. Москва	6,25
Новгородская область	9,56	...	
Камчатский край	9,46	Вологодская область	5,52
Республика Коми	9,42	Владимирская область	5,5
...		...	
Ненецкий АО	8,85	Республика Северная Осетия	4,54
Калининградская область	8,75	Ивановская область	4,38
...		Смоленская область	4,36
Челябинская область	8,20	Республика Карачаево-Черкесия	4,29
...			

Таблица 4

Динамика «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости мужского населения в СЗФО РФ [3–6]

«Грубые» показатели Стандартизованные показатели (мировой стандарт)

Административная территория	2010	2013	2015	2016	2017	Прирост/убыль, %	Административная территория	2010	2013	2015	2016	Прирост/убыль, %
Российская Федерация	70,70	67,83	70,97	70,70	–	0,00*	Российская Федерация	53,97	49,15	49,88	48,88	-9,43
Архангельская область	84,19	91,26	86,43	85,82	94,32	12,03	Архангельская область	69,83	66,92	61,98	59,40	-14,94
Вологодская область	71,76	67,03	67,65	63,84	76,05	5,98	Вологодская область	55,66	49,09	47,63	43,45	-21,94
Калининградская область	59,53	50,64	55,18	58,15	57,02	-4,22	Калининградская область	47,07	37,64	40,38	40,86	-13,19
Республика Карелия	80,56	83,19	91,38	83,41	91,64	13,75	Республика Карелия	65,98	61,15	63,49	58,20	-11,79
Республика Коми	68,65	73,19	75,55	73,46	83,09	21,03	Республика Коми	68,02	61,95	64,15	60,11	-11,63
Ленинградская область	66,42	56,75	67,68	63,53	64,81	-2,42	Ленинградская область	47,71	37,91	44,41	41,54	-12,93
Мурманская область	63,56	71,65	77,88	75,53	67,38	6,01	Мурманская область	67,62	67,63	70,08	66,90	-1,06
Новгородская область	101,67	102,33	97,60	103,42	101,81	0,14	Новгородская область	74,20	67,08	62,14	65,56	-11,64
Псковская область	88,27	79,57	82,99	85,40	91,97	4,19	Псковская область	60,48	53,35	52,47	53,88	-10,91
Санкт-Петербург	59,97	58,14	64,02	63,10	66,45	10,81	Санкт-Петербург	40,04	39,75	42,85	41,59	3,87
СЗФО	69,37	67,02	71,22	69,78	–	0,59*	СЗФО	52,03	47,90	49,66	47,86	-8,01

Таблица 5

Динамика «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости женского населения в СЗФО РФ [3–6]

«Грубые» показатели Стандартизованные показатели (мировой стандарт)»

Административная территория	2010	2013	2015	2016	2017	Прирост/убыль, %	Административная территория	2010	2013	2015	2016	Прирост/убыль, %
Российская Федерация	13,87	14,24	15,54	15,77	–	13,70*	Российская Федерация	7,13	7,17	7,72	7,72	8,27
Архангельская область	14,63	14,28	17,87	19,19	18,59	27,07	Архангельская область	8,01	6,62	8,47	9,57	19,48
Вологодская область	11,56	9,78	11,08	11,27	12,69	9,78	Вологодская область	7,16	5,21	5,70	5,52	-22,91
Калининградская область	15,52	10,62	12,21	17,29	12,31	-20,68	Калининградская область	7,50	5,48	6,14	8,75	16,67
Республика Карелия	12,65	10,98	12,23	18,13	14,65	15,81	Республика Карелия	6,12	4,91	6,54	8,02	31,05
Республика Коми	16,97	14,71	15,85	16,64	19,23	13,32	Республика Коми	10,30	8,17	8,85	9,42	-8,54
Ленинградская область	12,14	14,47	15,26	13,37	12,63	4,04	Ленинградская область	5,47	6,82	7,37	6,49	18,65
Мурманская область	16,19	18,05	16,57	17,69	18,31	13,09	Мурманская область	9,94	9,97	9,26	10,60	6,64
Новгородская область	10,69	14,84	17,38	20,74	19,31	80,64	Новгородская область	5,04	6,85	7,18	9,56	89,68
Псковская область	9,28	14,32	18,86	15,57	19,69	112,18	Псковская область	4,91	6,81	8,03	6,75	37,47
Санкт-Петербург	17,45	17,61	24,81	23,72	24,15	38,40	Санкт-Петербург	7,58	7,91	10,66	10,54	39,05
СЗФО	14,78	15,02	18,79	18,99	–	28,48*	СЗФО	7,23	7,14	8,70	9,00	24,48

Таблица 6

Ранговое распределение стандартизованных показателей смертности больных раком легкого по некоторым административным территориям России и всем административным территориям СЗФО РФ. Мужчины (2016 г.) [3, 5]

Территория	Стандарт. показатель	Территория	Стандарт. показатель
Еврейская авт. обл.	77,39	Ленинградская область	46,23
Красноярский край	66,33	...	
Ненецкий АО	66,31	Россия	42,74
Алтайский край	61,89	Волгоградская область	42,68
Кемеровская область	61,89	Новгородская область	42,62
Сахалинская область	61,25	...	
Республика Калмыкия	60,9	Вологодская область	42,51
...		Самарская область	41,98
Мурманская область	57,45	...	
...		Смоленская область	38,25
Республика Коми	52,56	...	
...		г. Санкт-Петербург	36,11
Республика Карелия	51,94	...	
...		Калининградская область	33,08
Архангельская обл. (Б/АО)	47,91	г. Москва	26,55
...		Республика Дагестан	24,53
Псковская область	47,05	Республика Северная Осетия	24,45
Республика Алтай	46,88	Республика Ингушетия	21,77

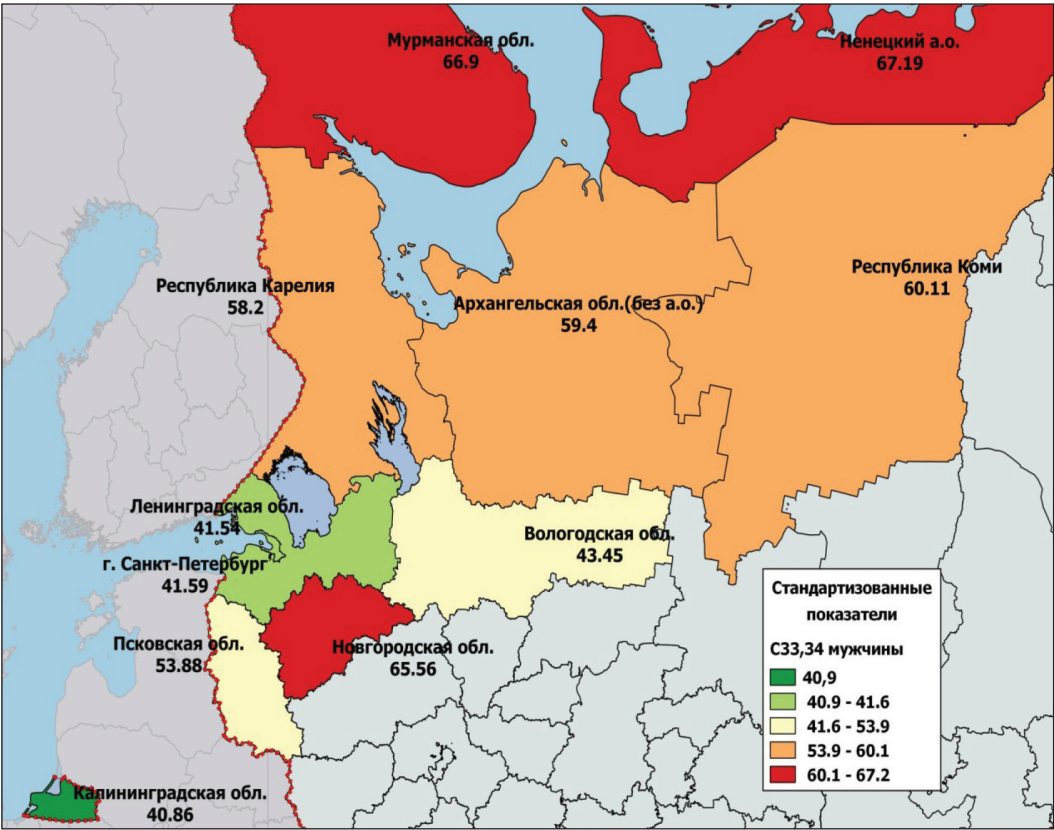


Рис. 3. Распределение стандартизованных показателей заболеваемости раком легкого мужского населения СЗФО РФ. Картограмма подготовлена д.м.н. И.А. Красильниковым

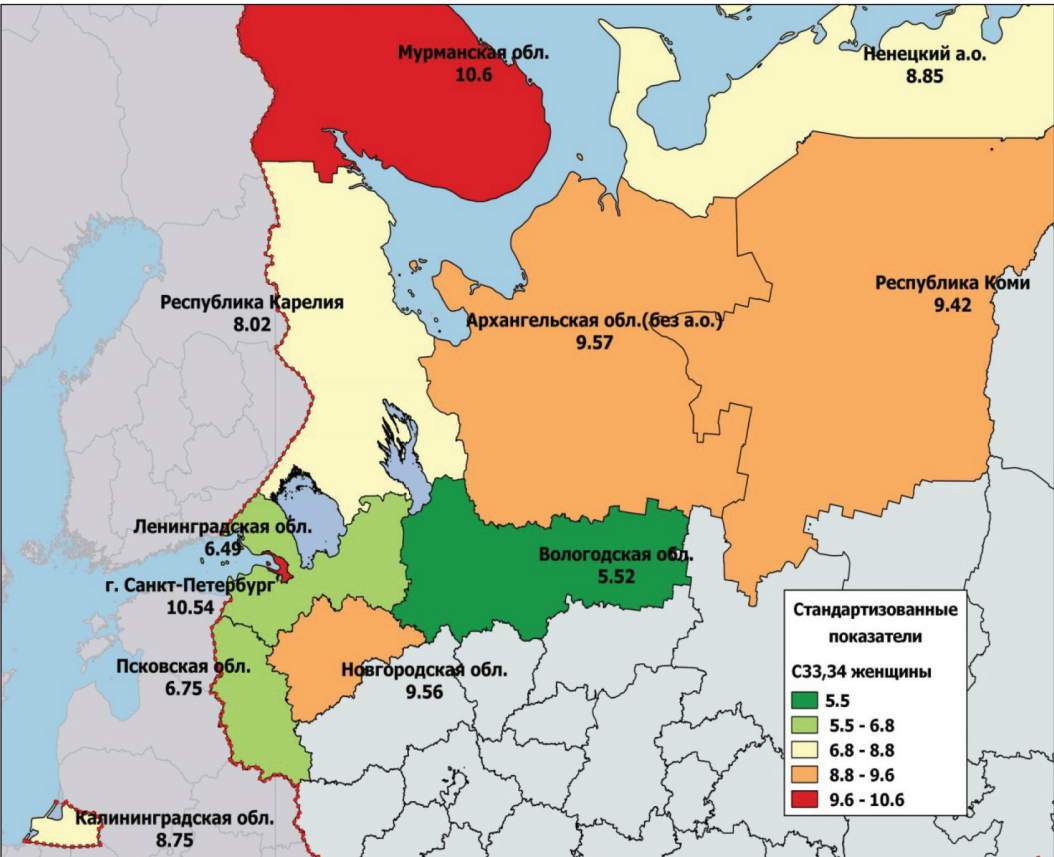


Рис. 4. Распределение стандартизованных показателей заболеваемости раком легкого женского населения СЗФО РФ. Картограмма подготовлена д.м.н. И.А. Красильниковым

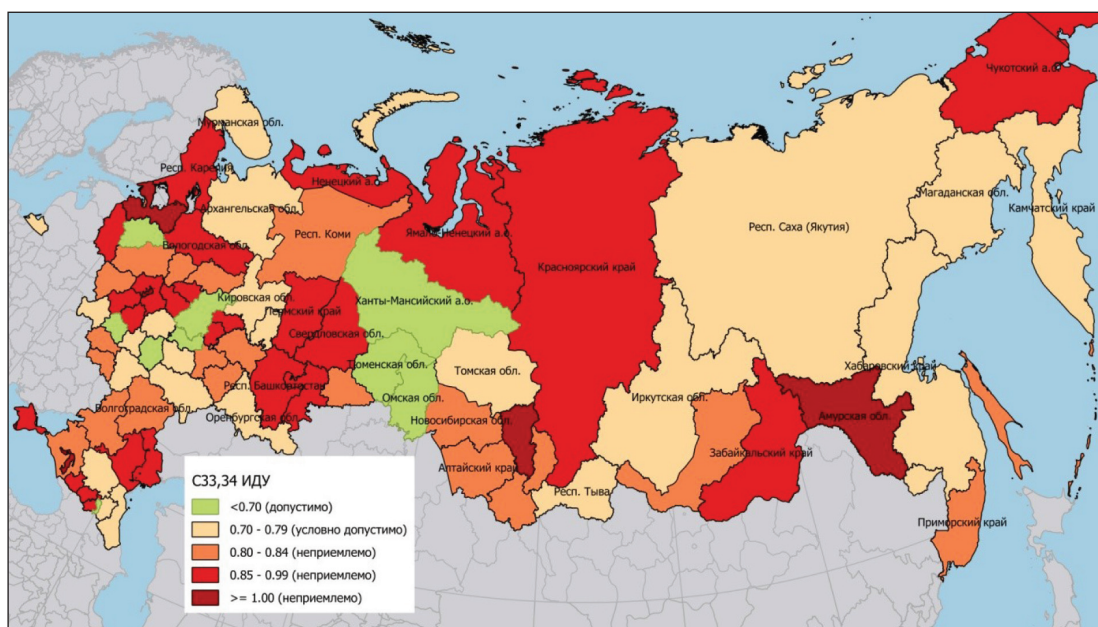


Рис. 5. Индекс достоверности учета по раку легких. Картограмма подготовлена д.м.н. И.А. Красильниковым

Таблица 7

Ранговое распределение стандартизованных показателей смертности больных раком легкого по некоторым административным территориям России и всем административным территориям СЗФО РФ. Женщины (2016 г.) [3, 5]

Территория	Стандарт. показатель	Территория	Стандарт. показатель
Республика Тыва	14,66	г. Москва	5,79
Магаданская область	13,77	...	...
Забайкальский край	12,19	Калининградская область	5,53
Сахалинская область	10,5	...	...
Республика Бурятия	10,12	Россия	5,49
...	...	...	...
Томская область	7,62	Псковская область	5,37
г. Санкт-Петербург	7,51	...	...
...	...	Вологодская область	4,95
Архангельская обл. (Б/АО)	6,74	...	...
Республика Коми	6,69	Самарская область	4,89
...	...	Мурманская область	4,88
Новосибирская область	6,57	...	...
Ленинградская область	6,56	Ненецкий А.О.	4,17
...	...	...	...
Новгородская область	6,24	Пензенская область	3,01
Республика Чечня	6,21	Республика Марий Эл	2,95
Республика Карелия	5,9	Республика Ингушетия	2,13
Краснодарский край	5,87		

смертность мужчин от РЛ уменьшилась с 66,0 до 62,0, или на 8,1 %, для женщин возросла с 10,88 до 11,86, или на 9,0 %. В таблицах 6, 7 представлено ранговое распределение умерших от РЛ по административным территориям России (мужчины и женщины). Учитывая, что рак легкого – локализация с высоким уровнем летальности, данные о посмертно учтенных больных могут существенно дополнить уровни первично учтенных больных [7].

Индекс достоверности учета (ИДУ) больных раком легкого в России

Ежегодно в России регистрируется более 60 000 (60 467 – 2016 г.) первичных случаев РЛ, в том числе 48 058 среди мужчин и 12 409 среди женщин. Число умерших более 50 000 (51 476 – 2016 г.).

Проведенное исследование показало, что в 2016 г. на 7 административных территориях России ИДУ (РЛ) был выше 1,0 (на оба пола), наиболее высокий исчислен для г. Севастополя (1,23), еще

Таблица 8

**Индекс достоверности учета больных раком легкого по административным территориям России
(оба пола, 2016 г.)**

Территория	ИДУ	Территория	ИДУ
Город Севастополь	1,23	Республика Карелия	0,86
Республика Адыгея	1,18	...	
г. Москва	1,17	Россия	0,85
Ленинградская область	1,11	...	
Кемеровская область	1,10	Приморский край	0,85
Амурская область	1,02	г. Санкт-Петербург	0,84
Красноярский край	1,00	Республика Бурятия	0,84
Вологодская область	0,98	...	
Челябинская область	0,98	Архангельская обл.(б/а.о)	0,80
Ивановская область	0,97	Мурманская область	0,80
Республика Крым	0,97	Калининградская область	0,79
Республика		Томская область	0,79
Карачаево-Черкесия	0,97	...	
Республика Северная Осетия	0,97	Нижегородская область	0,65
Республика Калмыкия	0,95	Новгородская область	0,65
Московская область	0,95	Тамбовская область	0,63
...		...	
Псковская область	0,87		

Таблица 9

Динамика индекса достоверности учета больных раком легкого (С33–34) по некоторым административным территориям СЗФО РФ и административным территориям, работающим по программам ПРР, которые разработаны в лаборатории онкологической статистики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» и ООО «Новел»

Территория	Мужчины			Женщины		
	2000 г.	2016 г.	Прирост/ убыль	2000 г.	2016 г.	Прирост/убыль
Архангельская обл.	0,9	0,8	-11,11	0,7	0,7	
Вологодская обл.	0,9	0,99	10,00	0,98	0,9	-8,16
Калининградская обл.	1,0	0,8	-20,00	1,0	0,7	-30,00
Республика Коми	0,8	0,8	0,00	0,7	0,7	0,00
Республика Карелия	1,0	0,9	-10,00	0,9	0,7	-22,22
Ленинградская обл.	1,1	1,1		1,2	1,2	
Мурманская обл.	0,9	0,86	-4,44	0,6	0,5	-16,67
Новгородская обл.	0,94	0,65	-30,85	0,9	0,8	-11,11
Псковская обл.	0,9	0,87	-3,33	0,9	0,8	-11,11
Санкт-Петербург	1,0	0,88	-12,00	1,1	0,75	-31,82
Калужская обл.	1,0	0,96	-4,00	1,1	0,7	-36,36
Смоленская обл.	1,1	0,86	-21,82	1,1	0,8	-27,27
Самарская обл.	0,9	0,89	-1,11	0,8	0,7	-12,50
Челябинская обл.	0,9	0,98	8,89	0,7	0,9	28,57
Краснодарский край	0,96	0,8	-16,67	0,9	0,7	-22,22
Россия	0,95	0,87	-8,42	0,9	0,75	-16,67

на 17 территориях его величина составляла более 0,9. На рисунке 5 представлена картограмма с распределением ИДУ по его уровню. Выявлены территории с величиной ИДУ более 1,0 и с неприемлемыми уровнями 0,9 и 0,8.

Среди мужчин ИДУ РЛ больше 1,0 зафиксирован на 12 территориях. Максимальная величина (1,2) исчислена для г. Москвы; на 14 территориях ИДУ составил более 0,9. У женщин ИДУ РЛ больше 1,0 определен для 7 территорий, максимальная величина выявлена в Севастополе (1,35), величина ИДУ больше 0,9 выявлена на 7 территориях.

Наибольшие величины ИДУ регистрируются в Севастополе, Москве, Ленинградской области (табл. 8) [3, 5, 7, 8].

Учитывая порядок выдачи врачебных свидетельств о смерти, можно предположить, что высокий ИДУ РЛ и других новообразований в Москве в большей степени может быть связан с тем, что больные, леченные и умершие в московских лечебных учреждениях, регистрируются умершими не по месту постоянного проживания, а по месту смерти, тогда как по другим административным территориям высокий уровень ИДУ свидетель-

ствуется о существенном недоучете больных. Анализ ИДУ РЛ в динамике в целом по России по возрастным группам показал, что с 2000 по 2016 г. у мужчин по всем возрастным группам ИДУ снизился, а у женщин, начиная с 35-летнего возраста, существенно возрос. В Санкт-Петербурге эти закономерности можно проследить с 1985 г. Выявлены практически те же тенденции. Важно обратить внимание на то, что на большинстве административных территорий, как и в целом по России, стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РЛ среди мужского населения за последние 10 лет снизились соответственно на 15 и 19 %, среди женского населения заболеваемость возросла на 13 %, смертность осталась практически на прежнем уровне, а ее колебания находятся в пределах статистической погрешности [3, 5–8].

Динамика индекса достоверности учета больных раком легкого (С33-34) по административным территориям СЗФО РФ и административным территориям, работающим по программам ПРР, которые разработаны в лаборатории онкологической статисти-

стики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» и ООО «Новел».

На большинстве курируемых нами административных территорий ИДУ существенно снизился, что свидетельствует о совершенствовании системы сбора и накопления данных на онкологических больных (табл. 9). В 2016 г. ИДУ, превышающий 1,0, сохранился у мужчин и женщин только в Ленинградской области, где до сих пор не создана единая БД для передачи в Федеральный раковый регистр России.

Таким образом, проведенный анализ заболеваемости и смертности населения в России по РЛ показал, что в целом за последние 10 лет аналитические показатели улучшились, но сохраняется существенный недоучет первичных больных на многих территориях, что снижает сводный показатель заболеваемости населения России и ряда административных территорий. Установлены закономерности динамики и по возрасту показателей ИДУ РЛ. Потери первичных случаев РЛ по России могут составлять также 15–20 %, или 9–12 тыс случаев ежегодно.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Vol. X. IARC Scientific Publication № 164. Lyon, 2014. 1365.
2. Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T., Ferlay J., Powell J. Cancer incidence in five continents. Vol. VI. IARC Scientific Publication № 120. Lyon, 1992. 1340.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). М., 2002. 264. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Moscow, 2002. 264. (in Russian)].
5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность,

контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск третий. Санкт-Петербург, 2017. 282. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express information. Issue three. St. Petersburg, 2017. 282. (in Russian)].

6. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). Санкт-Петербург, 2015. 296. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in St. Petersburg (analysis of the cancer registry database according to international standards: morbidity, mortality, survival). St. Petersburg, 2015. 296. (in Russian)].

7. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. Санкт-Петербург, 2011. 221. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg, 2011. 221. (in Russian)].

Поступила/Received 16.05.18
Принята в печать/Accepted 2.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, заведующий научным отделом противораковой борьбы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. SPIN-код: 57056327. Author ID (Scopus): 7007063658.

Арсеньев Андрей Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: andrey.arseniev@mail.ru. Research ID (WOS): U-9851-2017.

Тарков Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: tarkov.s.a@mail.ru. Researcher ID (WOS): I-3438-2018.

Барчук Антон Алексеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: barchuk.anton@gmail.com. SPIN-код: 3599-5665. Author ID (РИНЦ): 704614.

Щербаков Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: endosc@niioncologii.ru. SPIN-код: 92146. Author ID (Scopus): 57190572410.

Демин Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник научной лаборатории онкологической статистики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: science@niioncologii.ru. AuthorID (РИНЦ): 309777.

Мерабишвили Эльвира Назаровна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vakhtang M. Merabishvili, MD, Professor, Chairman of the Scientific Council for the Development and Methodological information systems oncology service of the North-West region of Russia, Head of the Scientific Department of Cancer Control of Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. Author ID (Scopus): 7007063658.

Andrei I. Arsen'ev, MD, Professor of the Chair of Oncology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Leading Researcher of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: andrey.arseniev@mail.ru. Research ID (WOS): U-9851-2017.

Sergei A. Tarkov, PhD, Oncologist of the Clinical and Diagnostic Department of Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: tarkov.s.a@mail.ru Researcher ID (WOS): I-3438-2018.

Anton A. Barchuk, PhD, Researcher of the Scientific Department of Thoracic Oncology of Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: barchuk.anton@gmail.com.

Aleksandr M. Shcherbakov, MD, Professor, Deputy Director of Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: endosc@niioncologii.ru. Author ID (Scopus): 57190572410.

Evgenii V. Demin, MD, Scientific Secretary, Leading Researcher of the Scientific laboratory of cancer statistics of Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: science@niioncologii.ru.

El'vira N. Merabishvili, PhD, Senior Lecturer at the Department of Histology, Cytology and Embryology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-27-34

УДК: 616.37-006.2-073.756.8-074-079.4

Для цитирования: Кошель А.П., Дроздов Е.С., Дибина Т.В., Клоков С.С., Миронова Е.Б., Ракина Ю.Ю. Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 27–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-27-34.

For citation: Koshel A.P., Drozdov E.S., Dibina T.N., Klokov S.S., Mironova E.B., Rakina Yu. Yu. Combined method for differential diagnosis of pancreatic cystic neoplasm. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 27–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-27-34.

КОМБИНИРОВАННЫЙ СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КИСТОЗНЫХ НЕОПАЗИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.П. Кошель^{1,2}, Е.С. Дроздов^{2,3}, Т.В. Дибина⁴, С.С. Клоков⁴, Е.Б. Миронова^{2,3},
Ю.Ю.Ракина⁵

ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича», г. Томск, Россия¹

Россия, 634045, г. Томск, ул. Нахимова, 3. E-mail: petrovichi001@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2г. E-mail: johnacro@list.ru²

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115. E-mail: johnacro@list.ru³

ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», г. Северск, Россия⁴

Россия, 636013, г. Северск, пер. Чекист, 3. E-mail: sergeyklov@mail.ru⁴

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Северск, Россия⁵

Россия, 634003, г. Северск, ул. Мира, 4. E-mail: tomichca5055@mail.ru⁵

Аннотация

Актуальность. Частота выявления кистозных неоплазий поджелудочной железы (КНПЖ) в последнее время растет. Некоторые из этих образований являются доброкачественными, в то время как другие имеют злокачественный характер. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных КНПЖ остается серьезной клинической проблемой. **Цель исследования** – разработка комбинированного метода дифференциальной диагностики КНПЖ, а также изучение роли нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (НЛИ) как диагностического критерия злокачественных КНПЖ. **Материал и методы.** Произведен ретроспективный анализ лечения 82 пациентов с КНПЖ, проходивших обследование и лечение в период с 2008 по 2018 г. Все пациенты были прооперированы, у 62 из них диагностирован доброкачественный процесс, в 20 случаях обнаружены злокачественные образования на фоне КНПЖ. Произведен анализ НЛИ, уровня СА 19–9 в плазме крови, а также наличия контрастных внутрикистозных образований по данным компьютерной томографии как предикторов злокачественных КНПЖ. **Результаты.** Наличие контрастных внутрикистозных образований, по данным компьютерной томографии, повышение уровня СА 19–9 более 39 Ед/мл в плазме крови, а также уровня НЛИ > 1,867 являются независимыми, статистически значимыми предикторами злокачественных КНПЖ. При сочетании всех трех параметров кистозное образование расценивается как злокачественное. Чувствительность, специфичность и общая точность разработанного комбинированного способа составляют 71,4, 95,6 и 86,5 % соответственно. **Заключение.** Разработанный комбинированный способ дифференциальной диагностики злокачественных КНПЖ является простым в применении, обладает достаточно высокой точностью. Имеется прямая корреляция НЛИ со злокачественными КНПЖ.

Ключевые слова: кисты поджелудочной железы, злокачественное новообразование, дифференциальная диагностика, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс, прогноз, компьютерная томография, углеводный антиген.

COMBINED METHOD FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC CYSTIC NEOPLASM

A.P. Koshel^{1,2}, E.S. Drozdov^{2,3}, T.N. Dibina⁴, S.S. Klovov⁴, E.B. Mironova^{2,3}, Yu.Yu. Rakina⁵

City Clinical Hospital № 3 named after B.I. Alperovich, Tomsk, Russia¹

3, Nakhimova Street, 634045-Tomsk, Russia. E-mail: petrovichi001@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: johnacro@list.ru²

Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia³

115, Lenin Ave., 634050-Tomsk, Russia. E-mail: johnacro@list.ru³

G.K. Zherlov Medical Center, Seversk, Russia⁴

3, Chekist per., 636013-Seversk, Russia. E-mail: sergeyklovov@mail.ru⁴

Siberian Federal Scientific-Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Russia⁵

4, Mira Street, 634003-Seversk, Russia. E-mail: tomichca5055@mail.ru⁵

Abstract

Objective. The frequency of detection of cystic neoplasm of the pancreas (CNP) has recently increased. Some of these neoplasms are benign, while others are malignant. Differential diagnosis between benign and malignant CNP remains challenging. **Aim:** to develop a combined method for differential diagnosis of CNP and to evaluate the role of the neutrophil to leukocyte ratio (NLR) as a diagnostic criterion of malignant CNP. **Material and Methods.** A retrospective analysis of the treatment of 82 patients with CNP, who underwent surgery between 2008 and 2018, was carried out. Benign lesions were detected in 62 patients and malignant tumors were diagnosed in 20 patients. The NLR and the serum levels of CA 19–9 as well as the presence of intracystic lesions were assessed as predictors of malignant CNP. **Results.** The presence of intracystic lesions detected by contrast-enhanced computed tomography and the elevated levels of serum CA 19–9 (>39 U/mL) and NLI (>1.876) were proven to be independent predictors of malignant CNP with statistical significance. The combination of all three criteria indicated malignant cystic neoplasm. The sensitivity, specificity and overall accuracy of the combined method were 71.4 %, 95.6 % and 86.5%, respectively. **Conclusions.** The combined method for differential diagnosis of malignant CNP is easy to use and has high accuracy. There is a direct correlation between NLI and malignant CNP.

Key words: pancreatic cysts, malignant neoplasm, differential diagnosis, neutrophil-to-leukocyte ratio, prognosis, computed tomography, carbohydrate antigen.

Введение

Частота обнаружения кист поджелудочной железы в последнее время резко возросла в результате широкого внедрения в практику новых методов диагностики с высокой разрешающей способностью, вследствие чего отмечается рост числа пациентов с небольшими бессимптомными кистами, дальнейшая тактика в отношении которых зачастую становится весьма сложной клинической проблемой [1]. Кистозные неоплазии поджелудочной железы (КНПЖ) составляют приблизительно 10–15 % всех кистозных панкреатических образований и приблизительно 1 % от всех новообразований поджелудочной железы [2]. Наиболее частыми формами КНПЖ являются: серозные цистаденомы (SCA), внутрипротоковые папиллярно-муцинозные неоплазии (IPMN) и муцинозные цистаденомы (MCA) [3], встречаются также смешанные кистозные образования [4]. IPMN и MCA являются потенциально злокачественными новообразованиями. Они могут приводить к развитию протоковой аденокарциномы или цистаденокарциномы поджелудочной железы.

Напротив, SCA почти всегда являются доброкачественными образованиями, однако в литературе описаны случаи их малигнизации [5].

На современном этапе развития клинической медицины дифференциальная диагностика доброкачественного или злокачественного характера КНПЖ остается серьезной проблемой. Зачастую только хирургическое лечение является методом окончательной диагностики при подозрении на злокачественные КНПЖ [6]. Важно учитывать, что операции на поджелудочной железе являются технически сложными и сопряжены с высокой частотой тяжелых послеоперационных осложнений [7]. Риск чрезмерно агрессивного хирургического лечения (ненужные резекции поджелудочной железы) должен быть тщательно сбалансирован с риском занижения показаний к оперативному лечению (наблюдение пациентов с резектабельными злокачественными или потенциально злокачественными образованиями) [5]. Дифференцировка злокачественных и доброкачественных кистозных новообразований поджелудочной железы до операции играет важную роль в определении лечебной

тактики и выбора объема операции [8]. Большинство авторов рекомендуют использование комбинированных диагностических алгоритмов [6].

К сожалению, на основании существующих клинических рекомендаций диагностика и выбор метода лечения КНПЖ остаются сложной задачей [9]. Предоперационная диагностика КНПЖ в значительной степени зависит от рентгенологических и клинических особенностей, которые зачастую обладают низкой чувствительностью, особенно в случае бессимптомных образований [10]. По данным литературы, даже в крупных специализированных медицинских центрах до одной пятой КНПЖ, диагностируемых как злокачественные на дооперационном этапе, при окончательном морфологическом исследовании оказываются доброкачественными [11]. Гипердиагностика часто приводит к ненужным операциям и как следствие серьезным осложнениям [5].

В настоящее время для дифференциальной диагностики КНПЖ используются разнообразные диагностические методы визуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (КТ и МРТ), контраст-усиленная ультразвуковая диагностика (КУЗИ) и эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) с тонкоигольной биопсией и аспирацией кистозного содержимого для дальнейшего цитологического исследования [10]. По данным литературы, КТ, МРТ и КУЗИ имеют практически одинаковую диагностическую точность в характеристике кистозных образований поджелудочной железы [12]. Размер, плотность, расположение образования, характеристики стенок кисты, наличие перегородок, узелков и кальцификатов были предложены как потенциальные критерии наличия злокачественного образования [13]. Однако идеальной диагностической методики пока не существует [12].

Определение уровня опухолевых маркеров в крови, таких как СА 19-9 и раково-эмбриональный антиген (РЭА), как было показано на результатах многочисленных исследований, обладают относительно невысокой чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики злокачественных КНПЖ (47 %, 88 % и 41 %, 75 % соответственно) [14].

Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс (НЛИ) – простой и удобный показатель системного воспалительного ответа. По данным ряда исследований, повышенный показатель НЛИ был определен как независимый прогностический фактор, связанный с плохим прогнозом у пациентов с некоторыми видами злокачественных опухолей [15]. Исследования показали, что повышенный НЛИ коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с раком поджелудочной железы, перенесших радикальное или паллиативное хирургическое лечение [16]. Однако отношения между НЛИ и злокачественными КНПЖ изучены недостаточно.

Цель исследования – разработка комбинированного метода дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы, а также изучение роли нейтрофильно-лейкоцитарного индекса как диагностического критерия их злокачественности.

Материал и методы

Произведён ретроспективный анализ лечения 82 пациентов с кистозными неоплазиями поджелудочной железы, проходивших обследование и лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск, Томская обл.) и ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» в период с 2008 по 2018 г., в том числе 30 (36,6 %) мужчин и 52 (63,4 %) женщины, в возрасте от 21 до 79 лет (средний возраст – 56,5 года). Все пациенты, включённые в исследование, были прооперированы с последующим морфологическим исследованием удаленных препаратов.

По гистологической структуре у 14 (17,2 %) пациентов обнаружена внутрипротоковая папиллярно-муцинозная неоплазия (IPMN), у 34 (41,4 %) – серозная цистаденома (SCA), у 34 (41,4 %) – муцинозная цистаденома (MCA). У 62 (75,6 %) больных по результатам гистологии диагностирован доброкачественный процесс, в 20 (24,4 %) случаях обнаружены злокачественные образования на фоне КНПЖ (пациенты с IPMN и MCA).

В 34 (41,5 %) случаях заболевание протекало бессимптомно, тогда как у 48 (58,5 %) пациентов отмечено наличие одного или нескольких симптомов, включающих боль (дискомфорт) в животе, рвоту, желтуху, потерю массы тела. Средний диаметр КНПЖ составлял $4,75 \pm 2,55$ см (диапазон от 1,2 до 16 см). В 42 (51,2 %) случаях кисты располагались в головке или перешейке поджелудочной железы, в оставшихся 40 (48,8 %) случаях – в теле и хвосте.

Ни у одного пациента, включенного в исследование, не было признаков респираторных или других инфекционно-воспалительных заболеваний. Всем пациентам проводили рутинное обследование крови (общеклинические, биохимические анализы). НЛИ рассчитывали по стандартной методике путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лейкоцитов. Средний показатель НЛИ у пациентов с КНПЖ – $2,10 \pm 1,34$ (диапазон от 0,37 до 5,02).

Анализ крови на опухолевые маркеры СА19-9 и раково-эмбриональный антиген (РЭА) проводили на амбулаторном этапе у всех пациентов за неделю до операции. Отклонение от нормальных показателей СА19-9, РЭА в сыворотке крови наблюдали в 23,2 и 12,2 % соответственно.

Всем пациентам на предоперационном этапе проводили КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Оценивали размеры

кист, локализацию, структуру и толщину стенки кисты, наличие внутрикистозных пристеночных образований (накапливающих и не накапливающих контраст). Наличие внутри кисты пристеночных контрастных образований по данным КТ с контрастированием обнаружили у 33 (40,2 %) пациентов.

Для статистического анализа фактического материала использовали пакет обработки данных Statistica 10.0 (StatSoft.Inc.). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартное отклонение. Для оценки значимости различий средних величин использовался t -критерий Стьюдента. Межгрупповое сравнение категориальных данных осуществляли с помощью критерия Пирсона (χ^2). Статистически значимым различием считали уровень $p < 0,05$. Оптимальное пороговое значения НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ и диагностическую эффективность данного показателя оценивали с помощью рабочей характеристической кривой (ROC-анализ), а также определением площади под кривой (AUROC).

Результаты

Исходя из данных гистологического исследования, все пациенты были разделены на две группы: пациенты с доброкачественными и злокачествен-

ными образованиями (табл. 1). Пол пациентов и расположение опухоли не могут считаться предиктором злокачественности у пациентов с КНПЖ ($p=0,153$ и $p=0,054$ соответственно), однако старшая возрастная категория (>56 лет) коррелирует с наличием злокачественного образования ($p=0,002$). Наличие различных симптомов заболевания чаще встречалось в группе пациентов со злокачественными образованиями (15/20; 75 %, $p=0,086$), так же как и повышение уровня СА 19–9 в сыворотке крови ($p < 0,001$). Наличие внутри кисты пристеночных контрастных образований по данным КТ с контрастированием ожидаемо имело высокую корреляцию со злокачественными КНПЖ ($p < 0,001$).

Для того чтобы определить, коррелировал ли показатель НЛИ до операции с наличием у пациента злокачественной КНПЖ, произведено сравнение данного показателя в группах доброкачественных и злокачественных образований. НЛИ у пациентов с доброкачественными КНПЖ был значительно ниже – $1,87 \pm 0,84$, чем у пациентов со злокачественными образованиями, – $2,81 \pm 2,14$ ($p=0,009$).

Оптимальное пороговое значение НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ оценивали путём анализа характеристической кривой (ROC анализ) (рис. 1). Площадь фигуры под кривой составила 0,671. Оптимальной

Таблица 1

Характеристические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Доброкачественные образования (n=62)	Злокачественные образования (n=20)	χ^2	p
Возраст, лет	$56,0 \pm 11,2$	$60,4 \pm 9,9$		0,7
Пол				
Муж	20	10	2,052	0,153
Жен	42	10		
Локализация кист в поджелудочной железе				
Головка/перешеек	28	14	3,734	0,054
Тело/хвост	34	6		
Симптомы				
Нет	29	5	2,954	0,086
Есть	33	15		
Диаметр кист, мм				
<30	27	7	0,455	0,500
≥ 30	35	13		
РЭА, нг/мл				
≤ 5	57	16	2,205	0,138
> 5	5	4		
Са 19–9, Ед/мл				
≤ 39	56	7	25,998	0,001*
> 39	6	13		
Внутрикистозные пристеночные контрастные образования				
Нет	44	5	13,287	0,001*
Есть	18	15		
НЛИ (среднее)	$1,87 \pm 0,84$	$2,81 \pm 2,14$		
$\leq 1,876$	41	5	10,387	0,001*
$> 1,876$	21	15		

Примечание: * – различия статистически значимы.

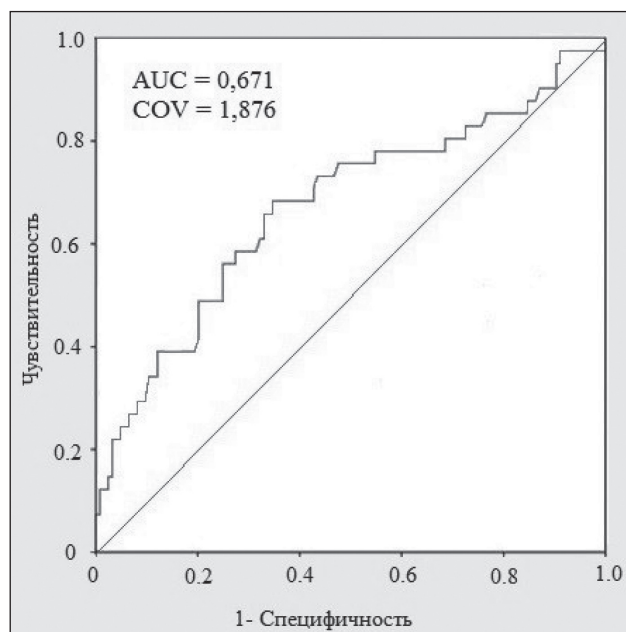


Рис. 1. ROC кривая: диагностическая ценность НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ. AUC – площадь фигуры под кривой, COV – оптимальная точка отсечения

точкой отсечения являлось значение НЛИ=1,876. В соответствии с полученными данными пациенты были разделены на две группы: со значением НЛИ $\leq 1,876$ и $> 1,876$.

Для оценки информативности НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ, а также для выявления дополнительных независимых предикторов злокачественных образований проведен логистический регрессионный анализ с клиническими параметрами, включая НЛИ. Анализ отношения шансов (odds ratio) показал, что, наряду с уровнем НЛИ $> 1,876$, повышенный уровень СА19–9 (> 39 Ед/мл), а также наличие внутри кисты пристеночных контрастных образований по данным КТ с контрастированием являются статистически значимыми независимыми предикторами злокачественных КНПЖ (табл. 2).

Основываясь на вышеперечисленных данных, нами разработан способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы. Способ заключается в оценке у пациентов с кистозным образованием поджелудочной железы трех показателей: 1) уровня углеводного антигена СА 19–9 в крови, 2) наличия внутри кисты пристеночных контрастных образований по данным компьютерной томографии с контрастированием, 3) измерения НЛИ. При сочетании повышения уровня СА 19–9 более 39 Ед/мл, показателя НЛИ более 1,876 и наличия контраст-

Таблица 2

Анализ отношения шансов в дифференциации злокачественных КНПЖ

Факторы	Отношение шансов	95 % ДИ	P
Возраст (> 56 лет)	1,893	0,897–3,993	0,094
Пол (мужской/женский)	0,476	0,171–1,328	0,156
Локализация опухоли	0,353	0,120–1,038	0,0586
Диаметр кисты > 30 мм	1,432	0,503–4,082	0,5
Наличие симптомов	2,636	0,853–8,148	0,0922
РЭА > 5 нг/мл	2,85	0,684–11,873	0,1503
СА19–9 > 39 Ед/мл	17,333	4,984–60,273	0,0001*
Внутрикистозные пристеночные контрастные образования	7,333	2,319–23,186	0,0007*
НЛИ $> 1,876$	5,857	1,872–18,326	0,002*

Примечание: * – различия статистически значимы.

Таблица 3

Сравнение точности НЛИ, уровня СА 19–9, наличия внутри кисты пристеночных контрастных образований по данным КТ и разработанного комбинированного способа в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ

Показатель	НЛИ $> 1,876$	СА19–9 > 39 Ед/мл	Внутрикистозные пристеночные контрастные образования	Комбинированный способ
Чувствительность	42,9 %	68,3 %	56,2 %	71,4 %
Специфичность	86,9 %	81,3 %	89,7 %	95,6 %
Прогностичность положительного результата	66,7 %	63,3 %	75,5 %	90,9 %
Прогностичность отрицательного результата	71,4 %	90,2 %	71,1 %	84,6 %
Общая точность	70,3 %	82,5 %	72,1 %	86,5 %

ных внутрикистозных пристеночных образований кистозное образование расценивается как злокачественное.

Произведено сравнение точности дифференциальной диагностики каждого отдельного критерия, а также разработанного комбинированного диагностического способа. Определены показатели чувствительности, специфичности, прогностичности положительного результата, прогностичности отрицательного результата и общей точности вышеперечисленных методик в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы (табл. 3). Полученные результаты показывают достаточно высокую информативность разработанного комбинированного способа в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ, а также его превосходство над отдельными диагностическими критериями злокачественных КНПЖ. На основании комбинированного способа дифференциальной диагностики в настоящее время нами разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с кистозными неоплазиями поджелудочной железы (рис. 2).

Обсуждение

Частота выявления КНПЖ в последнее время возросла, что, вероятнее всего, связано с широким внедрением и повышением доступности КТ и МРТ. Некоторые из кистозных образований поджелудочной железы обладают потенциалом злокачественности или уже являются злокачественными новообразованиями [3]. Оперативное лечение способно полностью излечить пациента, устранить симптомы заболевания, а также риски малигнизации потенциально злокачественных образований. Однако некоторые КНПЖ являются доброкачественными или медленно растущими, и их потенциал малигнизации является крайне низким. Недавно опубликованные исследования показали, что только 20 % резецированных бессимптомных КНПЖ являются злокачественными [17].

Серозные цистаденомы нередко расположены в теле или хвосте поджелудочной железы и чаще всего встречаются у женщин среднего возраста. Напротив, IPMN чаще встречаются в головке поджелудочной железы у пожилых мужчин, а муцинозные цистаденомы встречаются преимущественно у пожилых женщин [8]. Согласно результатам нашего исследования, пол пациента не может считаться предиктором злокачественности КНПЖ. Пациенты с доброкачественными МСА имеют средний возраст 50 лет, тогда как у пациентов с муцинозной цистаденокарциномой средний возраст составляет 56 лет [3]. В ряде исследований сообщалось, что пациенты со злокачественными КНПЖ были значимо старше пациентов с доброкачественными КНПЖ [10]. Этот факт также подтверждается результатами нашего исследования.

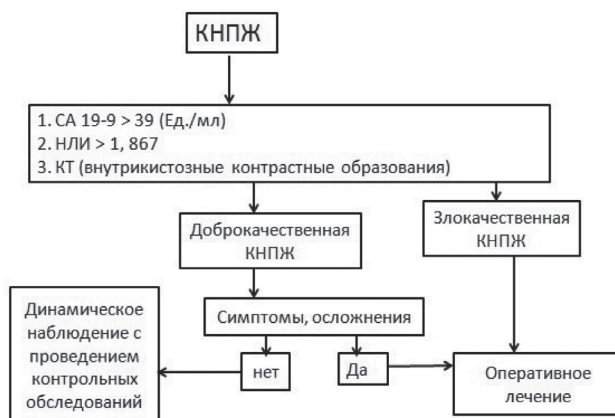


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с кистозными неоплазиями поджелудочной железы

Некоторые авторы рассматривают бессимптомные КНПЖ размером более 3 см в качестве показателя к оперативному лечению [8]. С другой стороны, во многих публикациях сообщалось, что размер кисты мало коррелирует со злокачественной природой образования [17]. Sarr et al. не обнаружили различий в среднем размере доброкачественных муцинозных цистаденом и муцинозных цистаденокарцином [18]. Lee et al. обнаружили, что 19 % (31/166) КНПЖ менее 3 см оказались злокачественными [19]. В нашем исследовании размер кистозного образования, а также расположение опухоли не были определены как прогностические факторы для злокачественных КНПЖ.

По данным литературы, КТ позволяет правильно дифференцировать только 25–60 % КНПЖ [21]. Присутствие солидного компонента внутри кисты при визуализации является важным предиктором злокачественности, что подтверждается результатами данного исследования.

В клинической практике уровень СА19–9 и РЭА в сыворотке крови являются важными онкомаркерами для пациентов со злокачественными образованиями поджелудочной железы. Уровень СА19–9 в сыворотке повышен более чем у 75 % пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Было также установлено, что повышенный уровень СА19–9 специфически коррелирует со злокачественными КНПЖ. Однако, несмотря на то, что специфичность сывороточного СА19–9 высока, чувствительность данного показателя очень низкая [14].

Некоторые исследователи предположили, что ЭУС с тонкоигольной аспирацией и анализом жидкости, полученной из кисты, обещает выявление злокачественных образований с высокой точностью [2]. Однако ЭУС не всегда доступна, методика является инвазивной и зачастую требует общего обезболивания, а цитологическое исследование полученной жидкости обладает низкой чувствительностью [21].

Опубликованы исследования, показывающие диагностическую роль НЛИ при различных типах рака [16]. Считается, что, несмотря на свою неспецифичность, увеличение НЛИ может свидетельствовать о повышенной воспалительной активации в злокачественных КНПЖ. Наше исследование показало, что НЛИ достоверно выше у пациентов со злокачественными КНПЖ, чем у пациентов с доброкачественными образованиями. Также было обнаружено, что значение НЛИ $>1,876$ является независимым предиктором для дифференциальной диагностики злокачественных КНПЖ. Таким образом, вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень НЛИ является вспомогательным предиктором в дифференциации злокачественных КНПЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee K.S., Sekhar A., Rofsky N.M., Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol.* 2010 Sep; 105 (9): 2079–84. doi: 10.1038/ajg.2010.122.
2. Atef E., El Nakeeb A., El Hanafy E., El Hemaly M., Hamdy E., El-Geidie A. Pancreatic cystic neoplasms: predictors of malignant behavior and management. *Saudi J Gastroenterol.* 2013 Jan-Feb; 19 (1): 45–53. doi: 10.4103/1319-3767.105927.
3. Паклина О.В., Сетдинова Г.Р., Чекарарева И.А. Морфологическая характеристика кистозных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2012; 17 (1): 26–34. [Paklina O.V., Setdikova G.R., Chekmareva I.A. Morphological Characteristic of Pancreatic Cystic Tumors. *Annals of Surgical Hepatology.* 2012; 17 (1): 26–34. (in Russian)].
4. Кошель А.П., Алипов В.В., Базилевич Л.Р., Хацевский А.И., Пурлик И.Л., Дроздов Е.С. Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной серозно-нейроэндокринной кистозной неоплазией поджелудочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (3): 115–121. [Koshel A.P., Alipov V.V., Bazilevich L.R., Khvashchinsky A.I., Purlik I.L., Drozdov E.S. A rare clinical case of mixed serous neuroendocrine cystic neoplasm of the pancreas. *Siberian journal of oncology.* 2018; 17 (3): 115–121. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-115-121.
5. Plichta J.K., Brosius J.A., Pappas S.G., Abood G.J., Aranha G.V. The changing spectrum of surgically treated cystic neoplasms of the pancreas. *HPB Surg.* 2015; 2015: 791704. doi: 10.1155/2015/791704
6. Harrison J.M., Castillo C.F. To resect or not to resect: a review of pancreatic cyst disease management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Sep; 34 (5): 343–348. doi: 10.1097/MOG.0000000000000463.
7. Valsangkar N.P., Morales-Oyarvide V., Thayer S.P., Ferrone C.R., Wargo J.A., Warshaw A.L., Fernández-del Castillo C. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery.* 2012 Sep; 152 (3 Suppl 1): S4–12. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.033.
8. Postlewait L.M., Ethun C.G., McInnis M.R., Merchant N., Parikh A., Idrees K., Isom C.A., Hawkins W., Fields R.C., Strand M., Weber S.M., Cho C.S., Salem A., Martin R.C., Scoggins C., Bentrem D., Kim H.J., Carr J., Ahmad S., Abbott S., Wilson G.C., Kooby D.A., Maithel S.K. Association of preoperative risk factors with malignancy in pancreatic mucinous cystic neoplasms: a multicenter study. *JAMA Surg.* 2017 Jan 1; 152 (1): 19–25. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3598.
9. Kwon R.S. Advances in the diagnosis of cystic neoplasms of the pancreas. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Sep; 28 (5): 494–500. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283567f3f.
10. Bauer F. Pancreatic Cystic Lesions: Diagnostic, Management and Indications for Operation. Part II. *Chirurgia (Bucur).* 2018 May-Jun; 113 (3): 318–334. doi: 10.21614/chirurgia.113.3.318.
11. Sethi V., Giri B., Saluja A., Dudeja V. Insights into the pathogenesis of pancreatic cystic neoplasms. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1778–86. doi: 10.1007/s10620-017-4603-1.
12. de Pretis N., Mukewar S., Aryal-Khanal A., Bi Y., Takahashi N., Chari S. Pancreatic cysts: Diagnostic accuracy and risk of inappropriate resections. *Pancreatology.* 2017; 17 (2): 267–272. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.002.
13. Tanaka M., Fernández-del Castillo C., Adsay V., Chari S., Falconi M., Jang J.Y., Kimura W., Levy P., Pitman M.B., Schmidt C.M., Shimizu M., Wolfgang C.L., Yamaguchi K., Yamao K.; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology.* 2012 May-Jun; 12 (3): 183–97. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
14. Pezzilli R., Calculli L., d'Eril G.M., Barassi A. Serum tumor markers not useful in screening patients with pancreatic mucinous cystic lesions associated with malignant changes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016; 15 (5): 553–557.
15. Zhang X., Zhang W., Feng L.J. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *PloS one.* 2014; 9 (11): e111906. doi: 10.1371/journal.pone.0111906.
16. Garcea G., Ladwa N., Neal C.P., Metcalfe M.S., Dennison A.R., Berry D.P. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg.* 2011 Apr; 35 (4): 868–72. doi: 10.1007/s00268-011-0984-z.
17. Spinelli K.S., Fromwiller T.E., Daniel R.A., Kiely J.M., Nakeeb A., Komorowski R.A., Wilson S.D., Pitt H.A. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg.* 2004; 239 (5): 651–657. doi: 10.1097/01.sla.0000124299.57430.ce.
18. Sarr M.G., Carpenter H.A., Prabhakar L.P., Orchard T.F., Hughes S., van Heerden J.A., DiMagno E.P. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000; 231 (2): 205–212.
19. Lee C.J., Scheiman J., Anderson M.A., Hines O.J., Reber H.A., Farrell J., Kochman M.L., Foley P.J., Drebin J., Oh Y.S., Ginsberg G., Ahmad N., Merchant N.B., Isbell J., Parikh A.A., Stokes J.B., Bauer T., Adams R.B., Simeone D.M. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas ≤ 3 cm in size: is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12 (2): 234–42. doi: 10.1007/s11605-007-0381-y.
20. Bassi C., Salvia R., Molinari E., Biasutti C., Falconi M., Pedersoli P. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg.* 2003; 27 (3): 319–323. doi: 10.1007/s00268-002-6570-7.
21. Быстровская Е.В., Ким В.А., Орлова Ю.Н., Носкова К.К., Паклина О.В., Лаухина Е.В. Эндоскопический ультразвук в диагностике заболеваний поджелудочной железы. *Доктор.ру.* 2014; 3 (91): 44–47. [Byistrovskaya E.V., Kim V.A., Orlova Yu.N., Noskova K.K., Paklina O.V., Laukhina E.V. Endoscopic Ultrasound in Diagnosing Pancreatic Disorders. *Doctor.Ru.* 2014; 3 (91): 44–47. (in Russian)].

Поступила/Received 05.09.18

Принята в печать/Accepted 23.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кошель Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; главный врач ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск, Россия). E-mail: petrovichi001@mail.ru.

SPIN-код: 3403-0894. AuthorID (РИНЦ): 553171. Author ID (Scopus): 6701687418. ResearcherID (WOS): P-6015-2015. ORCID: 0000-0001-5337-3183.

Дроздов Евгений Сергеевич, соискатель кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», врач-онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). E-mail: johnacro@list.ru SPIN-код: 4023-0766. AuthorID (РИНЦ): 799902. ORCID: 0000-0003-4157-9744.

Дибина Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск, Россия). E-mail: dibina.tatyana@yandex.ru.

Клоков Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, главный врач ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск, Россия); доцент кафедры хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: sergeyklokov@mail.ru. SPIN-код: 5216-6434.

Миронова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). E-mail: mironovaelena@seversk.tomsknet.ru. SPIN-код: 7467-9901.

Ракина Юлия Юрьевна, врач хирургического отделения № 3 Медицинского центра № 2, Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России (г. Северск, Россия). E-mail: tomichca5055@mail.ru.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey P. Koshel, MD, Professor, Head of the Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia); Head of medicine City clinical hospital № 3 of B.I. Alperovich (Tomsk, Russia). E-mail: petrovichi001@mail.ru. Author ID (Scopus): 6701687418. ResearcherID (WOS): P-6015-2015. ORCID: 0000-0001-5337-3183.

Eugeny S. Drozdov, Postgraduate, Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University, Physician of Tomsk Oncological Hospital (Tomsk, Russia). E-mail: johnacro@list.ru. ORCID: 0000-0003-4157-9744.

Tatyana V. Dibina, MD, PhD, ultrasound diagnostician, Medical center of G.K. Zherlov (Seversk, Russia). E-mail: dibina.tatyana@yandex.ru.

Sergey S. Klokov, MD, PhD, Head of medicine Medical center of G.K. Zherlov, (Seversk, Russia); Assistant Professor of the Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: sergeyklokov@mail.ru.

Elena B. Mironova, MD, DSc, Head of the Department of chemotherapy, Tomsk Regional Oncology Hospital (Tomsk, Russia). E-mail: mironovaelena@seversk.tomsknet.ru.

Yulia Yu. Rakina, MD, Surgery Department, Siberian Federal Scientific-Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency (Seversk, Russia). E-mail: tomichca5055@mail.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Доманский Н.А., Семиглазов В.В., Карачун А.М., Лебедев К.К., Самсонов Д.В., Доманский А.А. Результаты использования миопластики для закрытия дефекта тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 35–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-35-40.

For citation: Domansky N.A., Semiglazov V.V., Karachun A.M., Lebedev K.K., Samsonov D.V., Domansky A.A. The results of use of myoplasty for closure of the pelvic floor defect after extralevator abdominoperineal excision of the rectum. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 35–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-35-40.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИОПЛАСТИКИ ДЛЯ ЗАКРЫТИЯ ДЕФЕКТА ТАЗОВОГО ДНА ПОСЛЕ ЭКСТРАЛЕВАТОРНОЙ БРЮШНО-ПРОМЕЖНОСТНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ

Н.А. Доманский^{1,3}, В.В. Семиглазов¹, А.М. Карачун¹, К.К. Лебедев¹,
Д.В. Самсонов^{1,2}, А.А. Доманский¹

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: NADomansky@ya.ru¹
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. E-mail: desavl@mail.ru²
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ул. Льва Толстого, 6-8.
E-mail: NADomansky@ya.ru³

Аннотация

Введение. Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация связана с большой частотой послеоперационных осложнений со стороны промежностной раны. В литературе нет единых стандартных рекомендаций по выбору метода пластики дефекта тазового дна. **Целью исследования** является сравнение результатов использования простой пластики, пластики лоскутом ягодичной мышцы и лоскутом прямой мышцы живота при закрытии промежностной раны после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов лечения 120 больных, которым в период с 2014 по 2018 г. выполнена экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация с использованием различных методов закрытия дефекта тазового дна. В зависимости от способа промежностной пластики больные были разделены на три группы. В I группе (n=64) пациентам выполнена простая пластика промежностной раны, во II группе (n=43) – миопластика с использованием большой ягодичной мышцы, в III группе (n=13) – миопластика с использованием прямой мышцы живота. Оценивались частота и характер осложнений со стороны промежностной раны в раннем послеоперационном периоде. **Результаты.** Общее количество осложнений со стороны промежности в первой группе составило 33 (51,5 %), во второй – 13 (30,2 %), в третьей группе – 6 (46,1 %) случаев. «Большие» осложнения (IIIА–IIIВ степени по классификации Clavien–Dindo) в I группе возникли у 25 %, во II группе – у 18,6 %, в III группе – у 7,7 % больных. Независимо от методики миопластики (II и III группы) при этих операциях послеоперационные осложнения промежностной раны наблюдались реже – 30,2 %, чем после простой пластики (I группа), – 51,5 % случаев. Однако в третьей группе осложнения встречались чаще, чем во второй, – 46,1 и 30,2 % соответственно. Значимых различий в частоте осложнений во всех трех группах не выявлено. **Заключение.** При использовании различных вариантов миопластики после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки наблюдается тенденция к уменьшению частоты «больших» осложнений со стороны промежностной раны.

Ключевые слова: рак прямой кишки, пластика тазового дна, глутеопластика, VRAM-пластика, послеоперационные осложнения, промежностная грыжа.

RESULTS OF THE USE OF MYOPLASTY FOR CLOSURE OF THE PELVIC FLOOR DEFECT AFTER EXTRALEVATOR ABDOMINOPERINEAL EXCISION OF THE RECTUM

N.A. Domansky^{1,3}, V.V. Semiglazov¹, A.M. Karachun¹, K.K. Lebedev¹,
D.V. Samsonov^{1,2}, A.A. Domansky¹

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St-Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya Street, 197758-St-Petersburg, Russia. E-mail: NADomansky@ya.ru¹
S.M. Kirov Military Medical Academy, St-Petersburg, Russia²
6, Academician Lebedev Street, 194044-St-Petersburg, Russia. E-mail: desavl@mail.ru²
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia³
6-8 Lev Tolstoy Street, 197022-St-Petersburg, Russia. E-mail: NADomansky@ya.ru³

Abstract

Background. Extralevator abdominoperineal excision is associated with a high incidence of perineal wound complications. There is no uniform standard for choosing the method for pelvic floor reconstruction after extralevator abdominoperineal excision. **The purpose of the study** was to compare the results of extralevator abdominoperineal excisions of the rectum using various methods of perineal wound closure. **Materials and Methods.** Between 2014 and 2018, 120 patients underwent extralevator abdominoperineal excisions of the rectum using various options for closure of the pelvic floor. The patients were divided into 3 groups. Group I patients (n=64) underwent simple plasty of the peritoneal wound. Group II patients (n=43) underwent myoplasty using the gluteus maximus muscle. Group III patients (n=13) underwent myoplasty using the rectus abdominis muscle. The incidence of perineal wound complications in the early postoperative period was assessed. **Results.** The total number of perineal wound complications in Group I, II and III was 33 (51.5 %), 13 (30.2 %), and 6 (46.1 %), respectively. Grade IIIA–IIIB complications according to the Clavien-Dindo classification were observed in 25 % of Group I patients, in 18.6 % of Group II patients and in 7.7 % of Group III patients. Postoperative perineal wound complications occurred more often in Group I patients after simple plasty than in Group II and III patients after myoplasty (51.5 % versus 30.2 %). However, perineal wound complications were observed more often in Group III than in Group II (46.1 % versus 30.2 %, respectively). No significant differences in the frequency of complications between 3 groups were found. **Conclusion.** Using various options for closure of the pelvic floor after extralevator abdominoperineal excisions of the rectum, there was a tendency to reduction in the incidence of grade IIIA–IIIB perineal wound complications.

Key words: rectal cancer, pelvic floor reconstruction, gluteoplasty, VRAM-flap, postoperative complications, perineal hernia.

Введение

В последнее десятилетие опубликованы результаты ряда исследований с высоким уровнем доказательности, подтверждающих онкологические преимущества экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (ЭЛБПЭ) по сравнению со стандартной брюшно-промежностной экстирпацией (БПЭ) [1, 2]. Однако практически все авторы указывают, что частота послеоперационных осложнений со стороны промежностной раны после ЭЛБПЭ выше (71 %), чем после стандартной БПЭ [2]. Выбор оптимальных вариантов пластики раны промежности является предметом дискуссий. Закрывание обширного промежностного дефекта путем ушивания жировой клетчатки и кожи в ряде случаев либо технически невозможно, либо ведет к существенному увеличению частоты послеоперационных осложнений. В литературе нет стандартных рекомендаций по выбору того или иного метода пластики дефекта тазового дна, однако существует достаточное коли-

чество работ, которые показывают преимущество использования пластики мышечными лоскутами в сравнении с простым ушиванием раны [2–4].

Целью исследования является сравнение результатов использования простой пластики, пластики лоскутом ягодичной мышцы и лоскутом прямой мышцы живота при закрытии промежностной раны после экстралеваторных брюшно-промежностной экстирпаций прямой кишки.

Материал и методы

В период с 2014 по 2018 г. в отделении абдоминальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнено 120 экстралеваторных брюшно-промежностных экстирпаций (ЭЛБПЭ) у больных раком прямой кишки T1–4bN0–2M0 стадии (табл. 1) с поражением дистальных отделов органа. Возраст пациентов варьировал от 28 до 82 лет (средний возраст – 59,9 года). Распределение по полу – 69 мужчин и 51 женщина. Стадии заболевания (по системе TNM) были представлены в широком

диапазоне (табл. 1) Неоадьювантная химиолучевая терапия проведена 97 (80,8 %) больным.

Абдоминальный этап операции у 83 (69,1 %) больных выполнялся лапароскопически, у 37 (30,8 %) – лапаротомным доступом. Промежностный этап в большинстве случаев выполнялся в положении больного на животе с разведенными ногами (112 операций). В 8 случаях в связи с обстоятельствами технического характера (опухоль больших размеров, необходимость проведения мобилизации одновременно двумя бригадами, неустойчивый гемостаз и другие) операция выполнялась в положении для литотомии. Решение о выборе метода закрытия дефекта тазового дна принималось хирургом на основании ряда критериев. Основными критериями являлись: размер промежностного дефекта, наличие или отсутствие паратуморозного абсцесса или интраоперационной перфорации опухоли, возраст больного и значимые сопутствующие заболевания, обширные резекции влагалища у женщин.

В зависимости от способа закрытия дефекта тазового дна все пациенты были разделены на три группы. Первая группа включала в себя 64 больных, которым закрытие промежностной раны выполнялось ушиванием подкожной жировой клетчатки и кожи (в дальнейшем – простая пластика). Вторую группу составили 43 больных, которым выполнена миопластика дефекта промежностной раны большой ягодичной мышцей (глутеопластика). В третью группу включены 13 пациентов, которым выполнялась миопластика с использованием прямой мышцы живота (VRAM-пластика).

В раннем послеоперационном периоде (в течение 14 дней после операции) оценивались частота и выраженность инфекционных осложнений со стороны промежностной раны. Оценка степени выраженности осложнений проводилась с использованием шкалы Clavien–Dindo. Условно осложнения разделены на «малые» и «большие», к первым относили осложнения I–II степеней, ко вторым – IIIA и IIIB степеней по классификации Clavien–Dindo. Кроме того, в отдаленные сроки по-

сле операции оценивалась частота возникновения промежностных грыж. В работе проводилась оценка только осложнений со стороны промежностной раны (включая донорское место после глутеопластики). Осложнения со стороны брюшной полости и раны брюшной стенки, а также осложнения со стороны донорского места после VRAM-пластики не учитывались.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием онлайн калькулятора <http://www.vassarstats.net>. Достоверность различий в частоте осложнений оценивалась с использованием критерия Fisher Freeman – Halton для таблиц сопряженности 2×3 и критерия Fisher для оценки таблицы сопряженности 2×2 (Clavien – Dindo I–II). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде инфекционные осложнения со стороны промежностной раны зарегистрированы у 52 (43,3 %) больных (табл. 2). Общее количество промежностных осложнений в первой группе составило 33 (51,5 %), во второй – 13 (30,2 %), в третьей группе – 6 (46,1 %). Наиболее часто наблюдались «малые» осложнения (I–II степени по шкале Clavien–Dindo) – в 22,5 %. Осложнения IIIA степени отмечены у 17 пациентов (14,2 %), IIIB степени – у 8 пациентов (6,7 %). Достаточно высокое количество случаев, отнесенных к осложнениям IIIB степени, связано с применением методики лечения инфицированных промежностных ран с использованием системы контролируемого отрицательного давления, которая устанавливается под общим обезболиванием.

Наиболее часто послеоперационные осложнения промежностной раны возникали в первой группе больных после простой пластики – в 51,5 % случаев. После пластики с использованием мышечных лоскутов частота осложнений составила 30,2 % (13 случаев на 43 операции). При этом в третьей группе (VRAM-пластика) осложнения отмечались чаще, чем во второй (глутеопластика), 46,1 и 30,2 %

Таблица 1

Распределение больных по возрасту, полу и стадии заболевания

Параметры	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=43)	Группа 3 (n=13)
Возраст			
До 40 лет	7 (5,8 %)	6 (5,0 %)	1 (0,8 %)
40–59 лет	28 (23,3 %)	17 (14,2 %)	5 (4,2 %)
60–79 лет	29 (24,2 %)	18 (15,0 %)	7 (5,8 %)
80 лет и старше	-	2 (1,7 %)	-
Пол			
Женщины	30 (24,0 %)	15 (12,5 %)	9 (7,5 %)
Мужчины	34 (28,4 %)	28 (23,3 %)	4 (3,4 %)
Стадия процесса			
I	20 (16,0 %)	12 (10,0 %)	-
II	17 (14,2 %)	11 (9,7 %)	3 (2,5 %)
III	27 (22,5 %)	20 (16,0 %)	10 (8,0 %)

Таблица 2

Общая частота и степень выраженности осложнений в сравниваемых группах

Тяжесть осложнений по Clavien–Dindo	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=43)	Группа 3 (n=13)	p
I–II степень	17	5	5	0,06
IIIА степень	12	4	1	0,38
IIIВ степень	4	4	-	0,66
Всего	33 (51,5 %)	13 (30,2 %)	6 (46,1 %)	0,09

Таблица 3

Частота «больших» осложнений в зависимости от метода пластики промежности после ЭЛБПЭ

Тяжесть осложнений по Clavien–Dindo	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=43)	Группа 3 (n=13)	Всего (n=120)
IIIА	12	4	1	17 (14,2 %)
IIIВ	4	4	-	8 (6,7 %)
Итого	16 (25 %)	8 (18,6 %)	1 (7,7 %)	25 (20,8 %)

Таблица 4

Характеристика и частота осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=43)	Группа 3 (n=13)	Всего (n=120)
Гематома	3 (4,6 %)	2 (4,7)	0 (0 %)	5 (4,1 %)
Серома	4 (6,3 %)	3 (7 %)	2 (15,4 %)	9 (7,5 %)
Инфекционные осложнения (всего)	31 (48,4 %)	11 (25,6 %)	4 (30,8 %)	44 (36,7 %)
Нагноение раны	12 (18,8 %)	4 (9,3 %)	2 (15,4 %)	18 (15 %)
Расхождение швов	15 (21,6 %)	5 (11,6 %)	2 (15,4 %)	22 (18,3 %)
Целлюлит	4 (6,3 %)	2 (4,7 %)	0 (0 %)	6 (5 %)
Некроз мышечного лоскута	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Итого	38 (59,3 %)	16 (37,2 %)	6 (46,15 %)	60 (50 %)

соответственно. Общая частота осложнений в третьей группе сопоставима с таковой в первой группе – 46,1 и 51,5 % соответственно. Значимых различий при анализе общего количества осложнений в группах не выявлено. Однако выявлены значимые различия в частоте «малых» осложнений между первой и второй ($p=0,03$), а также третьей и второй ($p=0,04$) группами. Таким образом, «малые» осложнения достоверно реже возникают у больных после глутеопластики.

Если исключить из анализа «малые» осложнения, не требующие хирургических вмешательств, то максимальное количество «больших» осложнений приходится на первую группу – 16 (25 %) случаев. Частота «больших» осложнений во второй и третьей группах составляет 8 (18,6 %) и 1 (7,7 %) случаев соответственно (табл. 3). Суммарно у больных после обоих видов миопластики «большие» осложнения наблюдались в 16 % (9 случаев из 56). Значимых различий между группами не выявлено, однако отмечается тенденция к уменьшению частоты «больших» осложнений при использовании миопластики по сравнению с простой пластикой.

Данные о видах осложнений представлены в табл. 4. Ранние осложнения со стороны промежности после ЭЛБПЭ представлены тремя основными группами: геморрагические осложнения (гематома), длительное истечение неинфицированной жидкости

(серома), осложнения инфекционного характера. Последняя, наиболее многочисленная группа представлена такими осложнениями, как ограниченное нагноение раны (абсцесс), частичное или полное расхождение швов раны, целлюлит. Гематома и серома приблизительно с одинаковой частотой наблюдались у больных первой и второй групп. В третьей группе геморрагических осложнений не отмечено, серома возникла у 2 (15,4 %) больных из 13.

Среди инфекционных осложнений наиболее часто отмечалось нагноение раны и расхождение швов, в значительной части случаев оба осложнения наблюдались одновременно. Наиболее часто инфекционные осложнения регистрировались у пациентов первой группы (48,4 %), реже встречались у больных третьей (30,8 %) и второй (25,6 %) групп. Целлюлит наблюдался у 4 (6,3 %) больных первой группы и у 2 (4,7 %) больных второй группы. В третьей группе случаев целлюлита не отмечено. Случаев некроза кожного или кожно-мышечного лоскута в наших наблюдениях не было.

Послеоперационные грыжи промежности выявлены у 5 (4,2 %) больных из 120. Все грыжи возникли у больных, которым была выполнена простая пластика промежностной раны.

Таким образом, в сравниваемых группах отмечен достаточно высокий уровень послеоперационных осложнений со стороны промежностной

раны – 59,3, 37,2 и 46,1 % соответственно. Однако «большие» осложнения (IIIA–IIIB степени по шкале Clavien–Dindo) значительно чаще регистрировались после простой пластики (25 %), чем при операциях с использованием перемещенных мышечных лоскутов, – 18,6 и 7,7 % соответственно. Однако статистически значимых различий в частоте осложнений во всех трех группах не выявлено.

Обсуждение

По данным литературы, общая частота промежуточных осложнений после простой пластики составляет 18,7–51,9 %, частота «больших» осложнений – 6,4–25,3 % соответственно [3, 4]. Основными причинами неудовлетворительных результатов при этой операции считаются нарушения трофики сшиваемых тканей после лучевой терапии и формирование «мертвого пространства» в виде полости между петлями кишечника и кожей промежности. Наши данные подтверждают высокий уровень осложнений при простой пластике, частота всех осложнений – 51,5 %, «больших» – 25 %.

В качестве альтернативы простой пластике предлагаются методики с использованием синтетических или биологических хирургических сеток, методики с использованием перемещенных мышечных или кожно-мышечных лоскутов на сосудистой ножке. Основным недостатком синтетических хирургических сеток является невозможность объемного заполнения дефекта и плохая адаптация в условиях облученных тканей. Результаты применения биологических сеток, по данным литературы [5], сопоставимы с результатами миопластики, однако их применение ограничено из-за высокой стоимости. Сторонники миопластики указывают на хорошую адаптацию васкуляризованного мышечного лоскута в условиях облученных тканей, заполнение «мертвого пространства» и невысокую частоту послеоперационных осложнений [3, 4]. Выбор оптимального метода миопластики остается открытым. Более распространенными являются методики с использованием большой ягодичной мышцы и прямой мышцы живота [6]. Реже используется пластика с помощью *m. gracilis*, однако эта методика имеет ограничения, связанные с небольшим объемом мышцы. Результаты пластики с применением латеральной широкой мышцы бедра (ALT – anterotlateral thigh flap) сопоставимы с результатами пластики VRAM-лоскутом, однако ALT-пластика технически сложна и должна выполняться пластическими хирургами [7].

В метаанализах H.Z. Butt et al. [8] и C. Devulapalli et al. [4] приведены данные о частоте промежуточных осложнений после различных видов миопластики: частота всех осложнений составила 34,5–48,8 %, «больших» осложнений – 8,4–19,4 %. В наших наблюдениях эти показатели равнялись 34 и 16 % соответственно. Лучшие по сравнению с простой пластикой результаты объясняются хорошей адаптацией васкуляризованного транс-

плантата в ране, а также заполнением мышечной тканью мертвого пространства. По данным литературы, частота осложнений после глутеоластики составляет 34–48 % [6], после VRAM-ластики – 15–50 % [9]. Теоретически пластика прямой мышцей живота имеет некоторые преимущества перед пластикой ягодичной мышцей, связанные с использованием необлученных тканей и большими размерами трансплантата. Однако пластика VRAM-лоскутом технически сложнее и требует использования хирургической сетки для закрытия дефекта брюшной стенки. По нашим данным, частота всех осложнений после глутеоластики составляет 30,2 %, после пластики VRAM-лоскутом – 46,1 %. Частота «больших» осложнений после глутеоластики – 18,6 %. После VRAM-ластики всего у одного больного выявлено осложнение IIIB степени по Clavien–Dindo.

Промежностные грыжи рассматриваются как одно из типичных поздних осложнений ЭЛБПЭ. Однако данные о частоте их возникновения противоречивы. Так, по данным E.P. Colov et al. [3], в литературе частота промежуточных грыж оценивается в пределах от 0 до 26 %, по собственным наблюдениям авторов, – 2 %. В то же время G.D. Musters et al. [5] на основании данных литературы сообщают о частоте промежуточных грыж, равной 4 %, по собственным наблюдениям, – 27 %. Возможно, что столь существенное расхождение в оценках связано со значительным количеством субклинических промежуточных грыж, которые обнаруживаются при целенаправленном обследовании. В наших наблюдениях клинически значимые промежуточные грыжи выявлены в 5 случаях, что составляет 4,1 % от общего количества операций, или 7,8 % от числа операций с простой пластикой промежностной раны.

Заключение

Таким образом, данные литературы и наши собственные наблюдения свидетельствуют о высокой частоте осложнений со стороны промежностной раны после ЭЛБПЭ. Выбор метода закрытия дефекта тазового дна не отражен в известных клинических рекомендациях и остается на усмотрение хирурга. По нашему мнению, в большей части случаев следует выполнять пластику ягодичной мышцей. Простую пластику считаем допустимой при небольших размерах промежностного дефекта, а также у пациентов с высоким риском осложнений – старческий возраст, ожирение, сахарный диабет, местные гнойно-воспалительные процессы в малом тазу. Пластика VRAM-лоскутом показана при очень больших размерах дефекта тазового дна и при необходимости использования кожно-мышечного лоскута. Дальнейшее направление исследований связано с уточнением показаний к использованию описанных вариантов закрытия промежностной раны в зависимости от персональных особенностей пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Han G.J., Wang Z.J., Wei G.H., Gao Z.G., Yang Y., Zhao B.C. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg.* 2012 Sep; 204 (3): 274–82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.001.
2. Holm T. Controversies in Abdominoperineal Excision. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Jan; 23 (1): 93–111. doi: 10.1016/j.soc.2013.09.005
3. Colov E.P., Klein M., Gögenur I. Wound Complications and Perineal Pain After Extralevator Versus Standard Abdominoperineal Excision: A Nationwide Study. *Dis Colon Rectum.* 2016 Sep; 59 (9): 813–21. doi: 10.1097/DCR.0000000000000639.
4. Devulapalli C., Jia Wei A.T., DiBiagio J.R., Baez M.L., Baltodano P.A., Seal S.M., Sacks J.M., Cooney C.M., Rosson G.D. Primary versus Flap Closure of Perineal Defects following Oncologic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016 May; 137 (5): 1602–13. doi: 10.1097/PRS.0000000000002107. Review.
5. Musters G.D., Klaver C.E.L., Bosker R.J.I., Burger J.W.A., van Duijvendijk P., van Etten B., van Geloven A.A.W., de Graaf E.J.R., Hoff C., Leijtens J.W.A., Rutten H.J.T., Singh B., Vuytsteke R.J.C.L.M., de Wilt J.H.W., Dijkgraaf M.G.W., Bemelman W.A., Tanis P.J. Biological

Mesh Closure of the Pelvic Floor After Extralevator Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer. *Ann Surg.* Jun 2017; 265 (6): 1074–81. doi:10.1097/sla.0000000000002020.

6. Holm T., Ljung A., Häggmark T., Jurell G., Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007 Feb; 94 (2): 232–238. doi:10.1002/bjs.5489

7. Pang J., Broyles J.M., Berli J., Buretta K., Shridharani S.M., Rochlin D.H., Efron J.E., Sacks J.M. Abdominal-Versus Thigh-Based Reconstruction of Perineal Defects in Patients With Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2014 Jun; 57 (6): 725–732. doi: 10.1097/DCR.0000000000000103.

8. Butt H.Z., Salem M.K., Vijaynagar B., Chaudhri S., Singh, B. Perineal reconstruction after extra-levator abdominoperineal excision (eLAPE): a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Nov; 28 (11): 1459–68. doi: 10.1007/s00384-013-1660-6.

9. McMenamin D., Clements D., Edwards T., Fitton A., Douie W. Rectus abdominis myocutaneous flaps for perineal reconstruction: modifications to the technique based on a large single-centre experience. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011 Jul; 93 (5): 375–81. doi: 10.1308/003588411X572268.

Поступила/Received 7.09.18

Принята в печать/Accepted 1.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доманский Николай Андреевич, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: nadomansky@yandex.ru

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru. SPIN-код: 6786-9577, AuthorID: 432949.

Карачун Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 4-м хирургическим отделением абдоминальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.a.karachun@gmail.com. SPIN-код: 6088-9313, AuthorID: 338092.

Лебедев Константин Константинович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: seadoctor@mail.ru

Самсонов Денис Владимирович, кандидат медицинских наук, хирург, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: desavl@mail.ru. SPIN-код: 8373-5383, AuthorID: 883005.

Доманский Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: domansky@yandex.ru SPIN-код: 3253-9096, AuthorID: 883725.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay A. Domansky, MD, Physician, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: nadomansky@yandex.ru

Vladislav V. Semiglazov, MD, DSc, Assistant Professor, Head of Oncology, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: oncology.spbgmu@mail.ru. AuthorID: 432949.

Alexey M. Karachun, MD, DSc, Professor, Head of Surgery Department of Abdominal Oncology No 4, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: dr.a.karachun@gmail.com. AuthorID: 338092.

Konstantin K. Lebedev, MD, PhD, Physician, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: seadoctor@mail.ru

Denis V. Samsonov, MD, PhD, Surgeon, S.M. Kirov Military Medical Academy Physician, Ministry of Military of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: desavl@mail.ru. AuthorID: 883005.

Andrey A. Domansky, MD, PhD, Physician, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: domansky@yandex.ru. AuthorID: 883725.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Хадагаев И.Б., Фурсов С.А., Усынин Е.А., Тарасова А.С., Сорокин Д.А., Фальтин В.В., Усова А.В. Непосредственные результаты расширенных и мультивисцеральных резекций при раке прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-41-48.

For citation: Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Khadagaev I.B., Fursov S.A., Usynin E.A., A.S. Tarasova, Sorokin D.A., Faltin V.V., Usova A.V. Immediate results of combined and multivisceral resections for rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-41-48.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННЫХ И МУЛЬТИВИСЦЕРАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

С.Г. Афанасьев¹, А.Ю. Добродеев¹, И.Б. Хадагаев², С.А. Фурсов³,
Е.А. Усынин¹, А.С. Тарасова¹, Д.А. Сорокин^{1,4}, В.В. Фальтин¹, А.В. Усова¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: Afanasievsg@oncology.tomsk.ru¹

Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630108, г. Новосибирск ул. Плеханова, 2. E-mail: khadagaev@mail.ru²

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия³

Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: fursov.serega2011@yandex.ru³

Нижневартковский онкологический диспансер⁴

Россия, 628615, г. Нижневартковск, ул. Спортивная, 9А. E-mail: Dmitrii1110@mail.ru⁴

Аннотация

Введение. В настоящее время значительно расширились показания для мультивисцеральных резекций малого таза, однако непосредственная и отдаленная эффективность подобных операций при местнораспространенном раке прямой кишки остается предметом дискуссий. **Цель исследования** – оценить непосредственные хирургические и онкологические результаты мультивисцеральных резекций органов малого таза у больных местнораспространенным раком прямой кишки. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов хирургического лечения 32 больных (мужчин – 13, женщин – 19) в возрасте 44–69 лет, с местнораспространенными и первично-множественными опухолями прямой кишки, которые получали лечение в 2010–16 гг. Из них у 28 (87,5 %) пациентов – рак прямой кишки (РПК) с инвазией в смежные органы (задняя стенка мочевого пузыря – 13, матка – 10, мочеточники – 5, простата – 4, влагалище – 3; в 14 случаях – одновременное поражение более 2 органов), у 4 (12,5 %) – первично-множественные злокачественные опухоли органов малого таза (РПК + рак мочевого пузыря – 2, РПК + рак эндометрия – 1, РПК + GIST прямой кишки – 1). **Результаты.** Объемы выполненных операций: в 6 (18,8 %) случаях – полная экзистенциальная резекция органов малого таза, в 26 (81,2%) – комбинированная резекция прямой кишки с резекцией смежных органов. Чаще всего выполнялась резекция мочевых путей – у 24 (75,0 %) больных, из них у 13 (40,6 %) – первичная пластика мочевого пузыря и/или мочеточников. Послеоперационные хирургические осложнения развились у 11 (34,4 %) пациентов, что потребовало повторных операций в 7 (21,8 %) наблюдениях. В раннем послеоперационном периоде умер 1 (3,1 %) больной, причина – тромбоз правых подвздошных сосудов с последующей острой почечной недостаточностью. Отдаленные результаты: РПК – общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость – 75 % и 56,3 % соответственно, ПМЗО – все пациенты живы без признаков рецидивов, сроки наблюдения >24 мес. **Заключение.** Лечение распространенных опухолей органов малого таза требует выполнения обширных операций мультидисциплинарной бригадой хирургов. Несмотря на травматичность побочных вмешательств, при адекватном обеспечении послеоперационного периода непосредственные результаты можно расценивать как удовлетворительные. Отдаленные результаты позволяют рассматривать подобные операции в качестве метода выбора при местнораспространенном и первично-множественном раке прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, полинеоплазия, хирургическое лечение, мультивисцеральные резекции, послеоперационные осложнения, безрецидивная выживаемость.

IMMEDIATE OUTCOMES OF COMBINED AND MULTIVISCERAL RESECTIONS FOR RECTAL CANCER

S.G. Afanasyev¹, A.Yu. Dobrodeev¹, I.B. Khadagaev², S.A. Fursov³,
E.A. Usynin¹, A.S. Tarasova¹, D.A. Sorokin^{1,4}, V.V. Faltin¹, A.V. Usova¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru¹

Novosibirsk Oncological Hospital, Novosibirsk, Russia²

2, Plakhotnogo str., 630108-Novosibirsk. Russia. E-mail: Khadagaev@mail.ru²

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia³

20/1, Delegatskaya Street, 127473-Moscow, Russia. E-mail: islamik_07@mail.ru³

Nizhnevartovsk Oncological Hospital, Nizhnevartovsk, Russia⁴

9A, Sportivnaya str., 628615-Nizhnevartovsk. Russia. E-mail: Dmitrii1110@mail.ru⁴

Abstract

Background. Currently, the indications for multivisceral pelvic resections have increased dramatically. However, short-and long-term outcomes after these resections for locally advanced rectal cancer remain a subject of debate. **The purpose of the study** was to evaluate short-term surgical and oncological outcomes after multivisceral pelvic resections in patients with locally advanced rectal cancer. **Material and methods.** We analyzed surgical outcomes in 32 patients (13 men and 19 women) aged 44–69 years, with locally advanced rectal cancer, who were treated between 2010 and 2016. Of the 32 patients, 28 (87.5 %) had rectal cancer with invasion into adjacent organs (posterior wall of the bladder – 13, uterus – 10, ureters – 5, prostate – 4, vagina – 3; simultaneous damage to more than 2 organs – 14, multiple primary malignant tumors: rectal cancer + bladder cancer – 2, rectal cancer + endometrial cancer – 1, rectal cancer + rectal GIST – 1. **Results.** Total pelvic exenteration was performed in 6 (18.8 %) cases, combined resection of the rectum and adjacent organs was performed in 26 (81.2 %). Urinary tract resection was performed in 24 (75.0 %) patients. Of these patients, 13 (40.6 %) had primary plasty of the bladder and/or ureters. Postoperative surgical complications were observed in 11 (34.4 %) patients, of whom 7 (21.8 %) patients needed re-surgery. In 1 patient (3.1 %), who died in the early postoperative period, the cause of death was thrombosis of the right iliac vessels with subsequent acute renal failure. For patients with locally advanced rectal cancer, long-term outcomes were as follows: the overall and recurrence-free 2-year survival rates were 75 % and 56.3 %, respectively. All patients with multiple primary malignant tumors were alive with no evidence of disease recurrence at a follow-up of >24 months. **Conclusion.** Multivisceral resection in patients with locally advanced rectal cancer is a complex surgical procedure requiring the multidisciplinary team of surgeons. Despite high operative morbidity, proper perioperative management of the patients helps to achieve satisfactory immediate treatment outcomes. Long-term outcomes allowed us to consider such resections as a method of choice for locally advanced and multiple primary rectal cancers.

Key words: rectal cancer, polyneoplasia, surgical treatment, multivisceral resections, postoperative complications, recurrence-free survival, multiple primary tumors.

Введение

Заболеваемость раком прямой кишки (РПК) неуклонно растет во всех экономически развитых странах. Ежегодный прирост заболеваемости РПК в мире за последние 15 лет составляет в среднем около 3 %. В Российской Федерации заболеваемость за последние 4 года выросла на 13 % у мужчин и на 14 % у женщин, при этом доля местнораспространенных форм РПК колеблется от 35 до 43 % [1, 2]. По данным ряда авторов, в 10–31 % случаев при раке прямой кишки наблюдается инвазия в смежные органы, при этом примерно в половине случаев в процесс вовлекаются органы мочевыводящей системы, в первую очередь мочевого пузыря [3]. Данные показатели далеки от истинного положения дел, так как в 30–40 % случаев первичная опухоль признается нерезек-

табельной, местнораспространенный характер КРР указывается без детализации вовлеченных в процесс соседних органов [4, 5]. Следует отметить, что решить вопрос о возможности радикального хирургического лечения больных с опухолью прямой кишки, прорастающей в заднюю стенку мочевого пузыря в области устьев мочеточников и мочеиспускательного канала довольно трудно даже во время интраоперационной ревизии органов малого таза [6, 7].

При такой распространенности опухолевого процесса единственной радикальной операцией является моноблочное удаление органов таза, когда вместе с прямой кишкой одним блоком удаляют мочевой пузырь, предстательную железу, семенные пузырьки, дистальные отделы мочеточников, лимфатический аппарат – у мужчин; прямую

кишку, матку с придатками и влагалищем, мочевого пузыря – у женщин. Данное вмешательство получило название эквисцерации органов малого таза. Впервые эта операция была выполнена в 1940 г. Е.М. Briker по поводу рака предстательной железы и мочевого пузыря [8]. Однако понятие «эквисцерация таза» предполагает полное удаление данного органокомплекса, в классическом варианте с формированием коло- и уретеростом на брюшной стенке, что в реальной клинической практике не всегда показано и/или целесообразно. В ряде случаев, несмотря на большой объем резецируемых тканей, возможно сохранение сфинктерного аппарата и восстановление непрерывности кишечной трубки [9, 10]. Поэтому более правильным термином применительно к этой клинической ситуации является понятие «мультивисцеральные резекции органов малого таза» [11].

В клинической практике подобные операции выполняются у ограниченного числа больных, поскольку непосредственные результаты мультивисцеральных резекций (МВР) по поводу опухолей прямой кишки традиционно ассоциируются с высокой частотой послеоперационных осложнений, которая, по различным данным, достигает 35–75 %. Наиболее типичными являются раневые осложнения (в первую очередь – со стороны промежностной раны), а также осложнения, связанные с восходящей мочевой инфекцией и несостоятельностью мочевых резервуаров [12, 13]. Кроме того, выполнение МВР связано с крайней травматичностью вмешательства, большой психической травмой (необходимость одновременного формирования 2 стом – урино- и колостомы). Достижения современной хирургии и анестезиологии позволили существенно снизить уровень хирургической летальности. Тем не менее, по данным рандомизированных исследований, при МВР этот показатель остается достаточно высоким, порой превышая 7–10 % [14, 15].

Важным обстоятельством, препятствующим широкому внедрению МВР в повседневную практику, является негативное мнение об их низкой отдаленной эффективности, которое сформировалось на рубеже XX и XXI веков. Поэтому многие хирурги рассматривают мультивисцеральные резекции исключительно как циторедуктивные вмешательства или «операции отчаяния». Во многом отдаленные результаты МВР при первичном и рецидивном раке прямой кишки определяются частотой локальных рецидивов и/или генерализации опухолевого процесса. Необходимо отметить, что отдаленные результаты МВР, выполненных по поводу рецидивных опухолей прямой кишки, существенно уступают таковым при первичном раке прямой кишки. Уровень 5-летней общей выживаемости после мультивисцеральных резекций по поводу рецидивных опухолей прямой кишки, в среднем, не превышает 20–25 %, тогда как ана-

логичные вмешательства по поводу первичного местнораспространенного РПК позволяют рассчитывать на 5-летнюю общую выживаемость у 30–55% больных [16–18].

Высокий уровень хирургической агрессии, обусловленный объемом и длительностью вмешательства, помимо проблемы частоты послеоперационных осложнений, определяет сложность выполнения реконструктивного этапа лечения. В литературе отсутствует единая стратегия о показаниях к сохранению замыкательного аппарата прямой кишки и возможности формирования коло-прямокишечного анастомоза. Остаются неизученными онкологические результаты выполнения МВР без экстирпации анального отдела прямой кишки. Сложным является раздел, касающийся отведения мочи после цистэктомии как составной части «переднего» варианта МВР. Многие авторы рекомендуют рассматривать возможность создания уретерокутанеостомы как наиболее простого, быстрого и безопасного варианта завершения операции. Безусловно, восстановление непрерывности кишечной трубки и создание резервуара для деривации мочи существенно улучшают качество жизни оперированных больных. Однако интраоперационная ситуация не всегда позволяет это осуществить, поэтому вполне понятна позиция сторонников выполнения многоэтапных операций [19, 20]. Все вышеизложенное послужило основанием для планирования настоящего исследования.

Цель исследования – оценить непосредственные хирургические и онкологические результаты мультивисцеральных резекций органов малого таза у больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Материал и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения 32 пациентов с обширным местнораспространенным (n=28, 87,5 %) и/или первично-множественным синхронным (n=4, 12,5 %) раком прямой кишки. Возраст больных варьировал в пределах 47–69 лет (средний возраст – 52 года), большинство из них относилось к возрастному интервалу 50–60 лет – 17 (53,8 %), моложе 50 лет – 4 (12,5 %), старше 60 лет – 11 (34,4 %) человек. Распределение по полу: женщин – 23 (71,9 %), мужчин – 9 (28,1 %). Во всех случаях была получена морфологическая верификация процесса, умереннодифференцированная аденокарцинома диагностирована в 19 (59,4 %) наблюдениях, низкодифференцированная аденокарцинома – в 9 (28,1 %), высокодифференцированная аденокарцинома – в 3 (12,5 %), плоскоклеточный рак – в 1 (3,1 %) случае. Чаще наблюдалось поражение верхнеампулярного отдела прямой кишки – в 12 (37,5 %) наблюдениях, среднеампулярного отдела – в 10 (31,3 %); рак нижнеампулярного отдела и

Таблица 1

Результаты предоперационного обследования больных раком прямой кишки

Распространенность на смежные органы	Число больных (n=32)
Рак прямой кишки с инвазией в смежные органы	28 (87,5 %)
Задняя стенка мочевого пузыря	16 (50,0 %)
Тело и шейка матки	10 (31,3 %)
Мочеточники	5 (15,6 %)
Предстательная железа и/или семенные пузырьки	4 (12,5 %)
Задняя стенка влагалища (в т.ч. ректо-влагалищный свищ)	3/1 (9,4/3,1 %)
Тонкая кишка	3 (9,4 %)
Подвздошные сосуды	2 (6,3 %)
Поражение 2 и более смежных органов	14 (43,8 %)
ПМЗО	4 (12,5 %)

анального канала был диагностирован у 6 (18,8 %) больных. У 4 (12,5%) больных выявлены первично-множественные синхронные злокачественные опухоли органов малого таза, из них сочетание РПК и рака мочевого пузыря (первичный – 1, рецидивный – 1) – в 2 случаях, РПК и рака эндометрия – в 1, местнораспространенный РПК и GIST прямой кишки – в 1 наблюдении (табл. 1).

Всем пациентам перед лечением проводился стандартный комплекс обследования: общеклинические анализы, УЗИ органов брюшной полости, видеокOLONOSкопия с забором биопсийного материала для морфологического исследования, СКТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием. Во всех случаях выполнялась МРТ органов малого таза, исследование проводилось на 1,5 Тл томографе MAGNETOM ESSENZA, Siemens с использованием поверхностной фазированной катушки Body Matrix. Оно включало T2-ВИ в аксиальной, сагиттальной, коронарной и косо-аксиальной проекциях с толщиной среза 2,5–4 мм; T1-ВИ в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях с толщиной среза 3–3,5 мм; T2-STIR изображения в аксиальной проекции с толщиной среза 3 мм; диффузионную МРТ с высоким фактором взвешивания, толщина среза 3 мм (B-50, 800); динамическую контрастированную МРТ. Для более детальной визуализации опухолевой инвазии в прилежащие органы исследование дополнялось косыми проекциями, перпендикулярными длинику кишки в зоне предполагаемой опухолевой

инфильтрации. С целью минимизации артефактов от перистальтики тонкой кишки пациенты принимали Бускопан за 1–2 ч до начала исследования. В случае сомнительного результата в отношении заинтересованности наполненного мочевого пузыря дополнительно выполнялось сканирование после его опорожнения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

По данным предоперационного обследования у больных раком прямой кишки, независимо от пола, чаще всего выявлялась опухолевая инвазия органов мочевыводящей системы (табл. 1), мочевой пузырь был поражен в 16 (50,0 %) случаях, опухолевая обструкция мочеточников диагностирована в 5 (15,6 %) наблюдениях. У женщин чаще всего отмечалась инфильтрация тела или шейки матки (рис. 1) – в 10 (31,3 %) случаях, в 3 (9,4 %) было диагностировано поражение влагалища (рис. 2), в том числе у одной больной с формированием ректо-вагинального свища, за счет распада опухоли. У 2 (6,3 %) больных по данным МРТ помимо поражения органов малого таза определялось распространение процесса на подвздошные сосуды, в одном случае справа, в другом – слева. Прилежащие к опухоли петли тонкой кишки были поражены в 3 (9,4 %) случаях. По данным комплексного предоперационного обследования опухолевое поражение

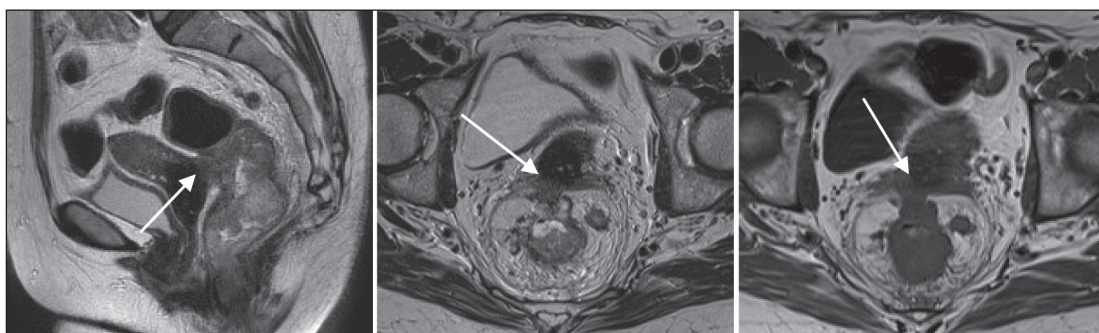


Рис. 1. МРТ органов малого таза, T2-, T1-взвешенные изображения. Аденокарцинома прямой кишки с прорастанием в шейку матки (указано стрелкой)

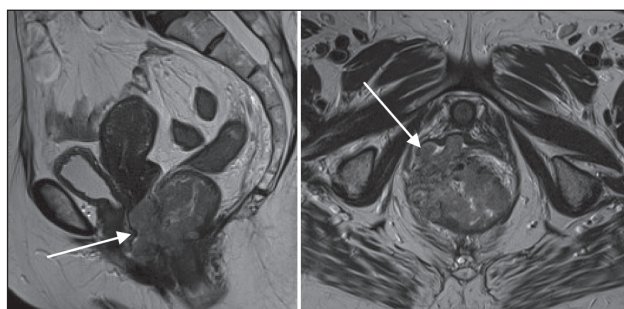


Рис. 2. МРТ органов малого таза, T2-взвешенные изображения. Аденокарцинома прямой кишки с прорастанием во влагалище (указано стрелкой)

двух и более органов одного смежного органа диагностировано в 14 (43,8 %) случаях (табл. 1).

На основании полученных диагностических данных были запланированы мультивисцеральные резекции органов малого таза. При операционной ревизии во всех случаях макроскопически подтвердилась опухолевая или паратуморальная воспалительная инфильтрация, кроме поражения левых подвздошных сосудов, в данном наблюдении также была выполнена МВР, поскольку у больного имелось поражение других смежных органов – левого мочеточника и дна мочевого пузыря. Оперативный этап лечения выполнялся мультидисциплинарной

хирургической бригадой, из смежных специалистов чаще всего привлекались урологи.

Объемы выполненных операций: полная эквисекция малого таза была осуществлена в 6 (18,8 %) случаях, МВР с экстирпацией прямой кишки – в 10 (31,3 %), МВР с резекцией смежных органов и формированием ректо-толстокишечного анастомоза – в 14 (43,8 %) наблюдениях. Чаще всего выполнялась резекция мочевыводящих путей – у 24 (75,0 %) больных, из них у 13 (40,6 %) была выполнена первичная (чаще всего гетеротопическая) пластика мочевого пузыря и/или мочеточников. При формировании ректо-толстокишечного анастомоза во всех случаях осуществлялась «защита» соустья за счет разгрузочной трансверзостомы. Недостаточность межкишечного анастомоза развилась только в 1 (3,1 %) случае, что потребовало релапаротомии и дренирования малого таза без разобщения соустья (табл. 2). Осложнение было купировано, в дальнейшем всем больным трансверзостомы были ушиты в сроки от 2 до 6 мес (в среднем – 3,7 мес) с восстановлением естественного пассажа каловых масс по толстой кишке.

В целом, в раннем послеоперационном периоде хирургические осложнения развились у 11 (34,4 %) пациентов, что потребовало повторных операций в 7 (21,8 %) наблюдениях (табл. 2). Чаще всего

Таблица 2

Частота послеоперационных осложнений при МВР по поводу местнораспространенного или первично-множественного рака прямой кишки

Вид осложнений	Число больных (n=32)
Заживление промежностной раны вторичным натяжением	4 (12,5 %)
Острая кишечная непроходимость (релапаротомия)	1 (3,1 %)
Абсцесс малого таза (релапаротомия)	1 (3,1 %)
Недостаточность ректо-толстокишечного анастомоза (релапаротомия)	1 (3,1 %)
Тромбоз бедренной артерии (ампутация правой нижней конечности)	1 (3,1 %)
Урологические осложнения (релапаротомия): недостаточность уретероцистоанастомоза слева; некроз мочеточников; недостаточность швов задней стенки мочевого пузыря	3 (9,4 %)

Таблица 3

Результаты морфологического исследования операционного материала

Показатель	Число больных (n=32)
Частота поражения регионарных лимфоузлов	
N0	18 (56,25 %)
N1	10 (31,25 %)
N2	4 (12,5 %)
Частота инвазии РПК в смежные органы:	
Опухолевая «истинная» инвазия	24 (75,0 %)
Паратуморальная воспалительная инфильтрация, в т.ч.	4 (12,5 %)
- в матку	3 (9,4 %)
- в дно мочевого пузыря	1 (3,1 %)
ПМЗО:	4 (12,5 %)
РПК + первичный рак мочевого пузыря	1 (3,1 %)
РПК + рецидивный рак мочевого пузыря	1 (3,1 %)
РПК + рак эндометрия	1 (3,1 %)
РПК + GIST прямой кишки	1 (3,1 %)

отмечались гнойно-некротические процессы со стороны промежностной раны после мультивисцеральных экстирпаций прямой кишки с последующим заживлением вторичным натяжением – у 4 (12,5 %) и урологические осложнения, потребовавшие релапаротомии и формирования одно- (n=2) или двусторонней (n=1) уретерокутанеостомии – у 3 (9,4 %) больных. Неблагоприятными факторами, сопряженными с высоким риском развития послеоперационных осложнений, оказались:

- лучевая терапия в анамнезе (у больных наблюдались восходящий некроз мочеточников; раневые осложнения в промежности);

- паратуморальные гнойно-воспалительные осложнения (абсцесс малого таза, недостаточность толсто-прямокишечного или уретеро-цистоанастомозов);

- ректо-вагинальный свищ (недостаточность швов задней стенки мочевого пузыря);

- инвазия крупных сосудов (тромбоз правой подвздошной артерии).

Уровень послеоперационной летальности составил 3,1 % – умер 1 больной после мультивисцеральной резекции органов малого таза с резекцией правых подвздошных сосудов, причина летального исхода – тромбоз зоны артериального анастомоза с последующей острой почечной недостаточностью.

При плановой гистологической проводке операционного материала истинная опухолевая инвазия смежных органов подтвердилась в 24 (75,0 %) случаях, поражение резецированных смежных органов за счет паратуморальной воспалительной инфильтрации было диагностировано у 4 (12,5 %) больных, в 3 (9,4 %) наблюдениях – дна тела матки, в 1 (3,1 %) – задней стенки мочевого пузыря (табл. 3).

Сроки послеоперационного мониторинга составили >24 мес. Больные с ПМЗО живы без

признаков рецидивов. У больных с исходным местнораспространенным раком прямой кишки к исходу 2-го года наблюдения в 4 случаях возникли отдаленные метастазы в печень. У 6 больных, в сроки от 3 до 12 мес после оперативного лечения возникли местные рецидивы: в области промежностной раны – в 3 случаях; в стенке резецированного мочевого пузыря – в 1; в области малого таза – в 2 наблюдениях. Рецидивы в области промежности были купированы за счет проведения послеоперационной лучевой терапии СОД 60 Гр, в режиме стандартного фракционирования. При возврате заболевания в стенке мочевого пузыря рецидивная опухоль была радикально удалена путем трансуретральной резекции. Местные рецидивы в малом тазу носили обширный характер, больные направлены на симптоматическую терапию. В итоге, показатели общей 2-летней выживаемости у больных, перенесших МВР по поводу рака прямой кишки, составили 75 %, 2-летней безрецидивной выживаемости – 56,3 %, что сопоставимо с данными литературы [21–24].

Заключение

Таким образом, лечение распространенных опухолей органов малого таза требует выполнения обширных операций мультидисциплинарной бригадой хирургов. Несмотря на травматичность подобных вмешательств, при адекватном обеспечении периоперационного периода, непосредственные результаты можно расценивать как удовлетворительные. Послеоперационные хирургические осложнения во многом обусловлены первичным распространением опухоли. При резекции мочевыводящих путей предпочтительно выполнять первичную пластику. Отдаленные результаты позволяют рассматривать подобный объем оперативного лечения в качестве методов выбора при лечении данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2016. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of oncological care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2016. 236. (in Russian)].
3. Калинин Е.В., Антипова С.В., Калинин А.Е. Возможности хирургического лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки с вовлечением задней стенки мочевого пузыря. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 1: 18–24. [Kalinin E.V., Antipova S.V., Kalinin A.E. Possibilities of surgical treatment in patients with locally advanced rectal cancer with involvement of the posterior urinary bladder wall. *Colorectal oncology*. 2012; 1: 18–24. (in Russian)].
4. Агдуллин И.Р., Дудакунан Ф.И., Зиганшин М.И., Валиев А.А., Агдуллин Т.И., Сафин И.Р., Агдуллин М.И. Технические аспекты эквисцераций органов малого таза. *Поволжский онкологический вестник*. 2015; 4: 63–69. [Aglullin I.R., Didakunan F.I., Ziganshin M.I., Valiev A.A., Agullin T.I., Safin I.R., Agullin M.I. Technical aspects of evisceration pelvis organs *Oncology. Bulletin of the Volga region*. 2015; 4: 63–69. (in Russian)].
5. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения

- рака прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 5: 74–80. [Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Potential role of magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in patients with rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 5: 74–80. (in Russian)].
6. Houvenaeghel G., Gutowski M., Buttarelli M., Cuisenier J., Narducci F., Dalle C., Ferron G., Morice P., Meeus P., Stockle E., Bannier M., Lambaudie E., Rouanet P., Fraisse J., Leblanc E., Dauplat J., Querleu D., Martel P., Castaigne D. Modified posterior pelvic exenteration for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jul; 19 (5): 968–73. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a7f38b.
7. Derici H., Unalp H.R., Kamer E., Bozdogan A.D., Tansug T., Nazli O., Kara C. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008; 10 (5): 453–9.
8. Bricker E.M., Butcher H.R., McAfee A. Results of pelvic exenteration. *AMA Arch Surg*. 1956 Oct; 73 (4): 661–70.
9. Vermeer T.A., Kusters M., Rutten H.J. T4 rectal cancer: do we always need an exenteration? *Recent Results Cancer Res*. 2014; 203: 69–94. doi: 10.1007/978-3-319-08060-4_8.
10. Сидоров Д.В., Алексеев Б.Я., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Петров Л.О., Троицкий А.А., Майновская О.А., Черниченко М.А. Варианты экзентерации малого таза при местно-распространенном первичном и рецидивном раке прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013; 1 (6): 7–13. [Sidorov D.V., Alekseev B.Ia., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Troitskiy A.A., Maïnovskaia O.A.,

Chernichenko M.A. Types of small pelvic exenteration in locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Oncology. P.A. Gertsen's Journal*. 2013; 1 (6): 7–13. (in Russian)].

11. Царьков П.В., Тулина И.А., Кравченко А.Ю., Мудров Н.М., Миронов Б.И. Новые технологии в хирургическом лечении местнораспространенного рака прямой кишки. *Московский хирургический журнал*. 2008. № 1 (1). С. 10–19. [Tsarkov P.V., Tulina I.A., Kravchenko A.Yu., Mudrov N.M., Mironov B.I. New technologies for surgical treatment of locally advanced rectal cancer. *Moscow Surgical Journal*. 2008; 1 (1): 10–19. (in Russian)].

12. Bolmstrand B., Nilsson P.J., Holm T., Buchli C., Palmer G. Patterns of complications following urinary tract reconstruction after multivisceral surgery in colorectal and anal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Oct; 44 (10): 1513–1517. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.017.

13. Bonello V.A., Bhanu A., Fitzgerald J.E., Rasheed S., Tekkis P. Intraoperative bleeding and haemostasis during pelvic surgery for locally advanced or recurrent rectal cancer: a prospective evaluation. *Tech Coloproctol*. 2014 Oct; 18 (10): 887–93. doi: 10.1007/s10151-014-1150-z.

14. Сидоров Д.В., Алексеев Б.Я., Ложкин М.В., Воробьев Н.В., Петров Л.О., Гришин Н.А., Троцкий А.А., Королев П.А., Мошуров Р.И. Сто экзентераций малого таза при местно-распространенных первичных и рецидивных опухолях прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017; 6 (2): 5–11. [Sidorov D.V., Alekseev B.Ya., Lozhkin M.V., Vorobyev N.V., Petrov L.O., Grishin N.A., Troitsky A.A., Korolev P.A., Moshurov R.I. 100 small pelvic exenterations in patients with locally advanced primary and recurrent rectal tumors. *Oncology. P.A. Gertsen's Journal*. 2017; 6 (2): 5–11. (in Russian)].

15. Renehan A.G. Techniques and Outcome of Surgery for Locally Advanced and Local Recurrent Rectal Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Feb; 28 (2): 103–115. doi: 10.1016/j.clon.2015.11.006.

16. Dinaux A.M., Leijssen L.G.J., Bordeianou L.G., Kunitake H., Berger D.L. Effects of local multivisceral resection for clinically locally advanced rectal cancer on long-term outcomes. *J Surg Oncol*. 2018 May; 117 (6): 1323–1329. doi: 10.1002/jso.24947.

17. Kodada K., Johansson R., Zar N., Birgisson H., Dahlberg M., Skulman S., Lindmark G., Glimelius B., Pahlman L., Martling A. Time trends, improvements and national auditing of rectal cancer management over an 18-year period. *Colorectal Dis*. 2015 Sep; 17 (9): O168–79. doi: 10.1111/codi.13060.

18. Crawshaw B.P., Augestad K.M., Keller D.S., Nobel T., Swendseid B., Champagne B.J., Stein S.L., Delaney C.P., Reynolds H.L. Multivisceral resection for advanced rectal cancer: outcomes and experience at a single institution. *Am J Surg*. 2015 Mar; 209 (3): 526–31. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.10.014.

19. Васильченко М.И., Погосян Р.Р., Забелин М.В., Семенякин И.В., Самойлов А.С., Сергеев В.П., Кызласов П.С. Отдаленные функциональные результаты при различных вариантах гетеротопической илеоцистопластики. Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 4: 59–65. [Vasilchenko M.I., Pogosyan R.R., Zabelin M.V., Semenyakin I.V., Samoylov A.S., Sergeev V.P., Kyzlasov P.S. Long-term results in different types of heterotopic ileocystoplastik. *Experimental and Clinical Urology*. 2016; 4: 59–65. (in Russian)].

20. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Серегин А.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., Серегин И.В. Качество жизни женщин, перенесших переднюю экзентерацию органов малого таза. *Урология*. 2016; 2: 58–62. [Loran O.B., Veliev E.I., Seregin A.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I., Seregin I.V. Quality of life in women after anterior pelvic exenteration. *Urology*. 2016; 2: 58–62. (in Russian)].

21. Бутенко А.В., Разбирин В.Н. Рак прямой кишки. Современные направления и тенденции в лечении (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 6: 83–89. [Butenko A.V., Razbirin V.N. Rectal cancer. current trends in the management of rectal cancer (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 6: 83–89. (in Russian)].

22. Кум О.И., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю., Снежко А.В., Фоменко Ю.А. Тотальная эвисцерация таза при колоректальном раке. *Колпроктология*. 2012; 4 (42): 3–7. [Kit O.I., Kasatkin V.F., Maksimov A.U., Snezhko A.V., Fomenko U.A. Total pelvic exenteration for colorectal neoplasms. *Coloproctology*. 2012; 4 (42): 3–7. (in Russian)].

23. Rizzuto A., Palaia I., Vescio G., Serra R., Malanga D., Sacco R. Multivisceral resection for occlusive colorectal cancer: Is it justified? *Int J Surg*. 2016 Sep; 33 Suppl 1: S142–7. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.06.021.

24. Pacelli F., Tortorelli A.P., Rosa F., Bossola M., Sanchez A.M., Papa V., Valentini V., Doglietto G.B. Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long-term outcomes of multimodal therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 (1): 152–62. doi: 10.1245/s10434-009-0737-5.

Поступила/Received 09.09.18

Принята в печать/Accepted 06.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Afanasievsg@oncology.tomsk.ru. SPIN-код (РИНЦ): 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID: D-2084-2012. Author ID (SCOPUS): 21333316900.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код (РИНЦ): 5510-4043. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID: B-5644-2017. Author ID (SCOPUS): 24832974200.

Хадагаев Игорь Баврович, врач, онкологическое отделение № 1, Новосибирский областной клинический онкологический диспансер (г. Новосибирск, Россия). E-mail: khadagaev@mail.ru

Фурсов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет им. Евдокимова; главный врач ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных» (г. Москва, Россия). E-mail: fursov.serega2011@yandex.ru. Author ID (РИНЦ): 463352.

Усынин Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-код (РИНЦ): 1804-0292. Author ID (SCOPUS): 56204320500.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: anna_tarasova@sibmail.com. SPIN-код (РИНЦ): 1554-3063.

Сорокин Дмитрий Александрович, аспирант отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; врач хирургического отделения, Нижневартковский онкологический диспансер (г. Нижневартковск, Россия). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru

Фальтин Владимир Владимирович, младший научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: faltin.vladimir@yandex.ru. SPIN-код (РИНЦ): 7209-2620.

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: afina.tsk@gmail.com. SPIN-код (РИНЦ): 3000-6564.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID: D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Senior Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID: B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

Igor B. Khadagaev, MD, Physician, Oncology Department № 1, Novosibirsk Oncological Hospital (Novosibirsk, Russia). E-mail: khadagaev@mail.ru

Sergey A. Fursov, MD, DSc, Professor of Department of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chief Doctor, Clinical Hospital named after Bakhrushyn Brothers (Moscow, Russia). E-mail: fursov.serega2011@yandex.ru

Evneny A. Usynin, MD, DSc, Senior Researcher, General Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: gusi70@list.ru. Author ID (Scopus): 56204320500.

Anna S. Tarasova, MD, PhD, Junior Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: anna_tarasova@sibmail.com

Dmitry A. Sorokin, MD, Postgraduate, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science; Physician. Surgical Department, Nizhnevartovsk Oncological Hospital (Nizhnevartovsk, Russia). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru

Vladimir V. Faltin, MD, Junior Researcher, Anesthesiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: faltin.vladimir@yandex.ru.

Anna V. Usova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Department of Radiology Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: afina.tsk@gmail.com.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Водолажский Д.И. Исследование полиморфизмов генов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56.

For citation: Timoshkina N.N., Bogomolova O.A., Zhuzhelenko I.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A., Mitashok I.S., Svetitskaya Ya.V., Vodolazhskii D.I. Study of polymorphisms of *UGT1A1* and *DPYD* genes in chemotherapy for colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *UGT1A1* И *DPYD* У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Н.Н. Тимошкина, О.А. Богомолова, И.А. Жужеленко, С.Н. Кабанов,
Е.А. Калабанова, И.С. Миташок, Я.В. Светицкая, Д.И. Водолажский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: timoshkinann@rnioi.ru

Аннотация

Введение. Персонализированный подход предполагает индивидуальный выбор лекарственных средств и их доз для каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. **Цель исследования** – анализ частот полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* генов и сопоставление данных генотипирования с иринотекан- и 5-фторурацил-индуцированной токсичностью. **Материал и методы:** использовали венозную кровь 94 пациентов европеоидного типа (46 мужчин и 48 женщин, медиана возраста – 61 год). Методом пиросеквенирования идентифицировали аллели *6 и *28 *UGT1A1*, методом ПЦР-РВ – аллель *2A *DPYD*. **Результаты.** Генотипирование 94 пациентов с онкопатологией толстой кишки не выявило мутации *2A в гене *DPYD*. Частота встречаемости аллелей *6 и *28 гена *UGT1A1* составила 0,346 и 0,016 соответственно. У 24 % пациентов, схемы химиотерапии которых включали 5-фторурацил, были зафиксированы токсические эффекты со стороны кроветворной системы и желудочно-кишечного тракта. Развитие гематологических и негематологических токсических реакций было отмечено соответственно у 48 % и 50 % пациентов, получавших лечение иринотеканом. Билирубинемия ассоциировалась с генотипом *28/*28 *UGT1A1*. При этом наличие генотипа высокого риска (*28/*1, *28/*28 гена *UGT1A1*) достоверно коррелировало с развитием токсических эффектов химиотерапии ($p=0,040$). **Заключение.** Отсутствие носителей аллеля *2A *DPYD* в выборке со значительной долей выраженных нежелательных токсических реакций на 5-фторурацил пациентов Юга России обуславливает необходимость включения новых полиморфизмов гена *DPYD* в фармакогенетическое тестирование. Введение генотипирования полиморфизмов *UGT1A1* в комплекс предварительного обследования целесообразно при планировании лечения иринотеканом.

Ключевые слова: колоректальный рак, иринотекан, 5-фторурацил, токсичность, толстая кишка *UGT1A1*, *DPYD*, этническая принадлежность, химиотерапия, генотип.

STUDY OF POLYMORPHISMS OF *UGT1A1* AND *DPYD* GENES IN CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER

N.N. Timoshkina, O.A. Bogomolova, I.A. Zhuzhelenko, S.N. Kabanov,
E.A. Kalabanova, I.S. Mitashok, Ya.V. Svetitskaya, D.I. Vodolazhskii

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Liniya Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Background. The personalized approach implies an individual choice of medicines and their doses for the patient, providing the most effective and safe pharmacotherapy. **Objective:** analysis of the frequencies of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms and comparison of genotyping data with irinotecan and 5-fluorouracil-induced toxicity, respectively. **Materials and Methods.** Venous blood of 94 Caucasian patients (46 men and 48 women, median age 61 years). The *6 and *28 *UGT1A1* alleles were identified by pyrosequencing, and the *2A *DPYD* allele was identified by Real-Time PCR. **Results.** The genotyping of 94 patients with colon cancer did not reveal the *2A SNP in the *DPYD* gene. The frequency rate of the *6 and *28 alleles of the *UGT1A1* gene was 0.346 and 0.016, respectively. 24 % of patients receiving chemotherapy with 5-fluorouracil developed side effects associated with the circulatory system and the gastrointestinal tract. Hematological and nonhematological toxic reactions were noted in 48 % and 50 % of patients receiving irinotecan. Severe bilirubinemia was associated with the *28/*28 *UGT1A1* genotype. The presence of a high-risk genotype (*28/*1, *28/*28 *UGT1A1*) correlated with the development of side effects ($p=0.040$). **Conclusion.** The absence of carriers of the *2A *DPYD* allele in the sample with a significant proportion of pronounced adverse toxic reactions to 5-fluorouracil causes the need for the inclusion of new polymorphisms of the *DPYD* gene in pharmacogenetic testing. The inclusion of genotyping of *UGT1A1* polymorphisms into a complex of preliminary examination is advisable when planning treatment with irinotecan.

Key words: colorectal cancer, irinotecan, 5-fluorouracil, toxicity, *UGT1A1*, *DPYD*, ethnicity, chemotherapy, genotype.

Введение

Персонализированный подход к лечению онкологических больных предполагает индивидуализированный подбор схем лекарственной терапии и дозировки препаратов, которые должны учитывать генетические особенности каждого пациента. Фармако-генетическое тестирование, предваряющее назначение лекарственных средств, широко включено в рекомендации международных и национальных профессиональных научных организаций [1, 2].

В схемах химиотерапии рака толстой кишки (распространенного рака желудка, рака яичников, рака легких и других) наиболее часто используются препараты на основе фторпиримидинов (5-фторурацил и капецитабин), а также иринотекан [3–6]. Дефицит фермента дигидропиримидин дегидрогеназы (*DPYD*), наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, является основной причиной тяжелой и даже летальной токсичности лекарственных препаратов на основе 5-фторурацила (5-ФУ). В этом случае разрушение препарата посредством фермента *DPYD* в организме ниже ожидаемого уровня (90 %), а эффективная доза 5-ФУ оказывается выше в 5–10 раз, что вызывает острую токсическую реакцию. Ген *DPYD* отличается высоким полиморфизмом. В литературе описаны несколько аллелей (*1, *4, *5, *6 и *9A), кодирующих фермент с полной функциональной активностью [7]. Из клинически значимых полиморфных вариантов наиболее хорошо изучен аллель *2A *DPYD* (735G>A) [8], который несет единичную нуклеотидную замену (SNP), приводящую при альтернативном сплайсинге к потере экзона 14, и в итоге у синтезируемого белка практически отсутствует ферментативная активность.

Изоформа 1 фермента уридиндифосфат глюконозилтрансферазы (*UGT1A1*) играет ис-

ключительную роль в метаболизме билирубина, эндогенных гормонов и многочисленных фармакологических соединений, включая иринотекан. Описано несколько полиморфизмов гена *UGT1A1*, которые приводят к снижению активности соответствующего фермента. Наиболее хорошо охарактеризованы аллель *28, представляющий собой амплификацию динуклеотидных повторов ТА в промоторе, и аллель *6 SNP, приводящий к значимой аминокислотной замене (Gly71Arg). Особо выделяют гомозиготное состояние аллеля *28, которое является основной причиной развития наследственного синдрома Жильбера [9]. В случае химиотерапии иринотеканом у носителей упомянутых полиморфизмов чрезмерно накапливается активный метаболит (SN-38) и развиваются тяжелые токсические реакции.

Выявленные и описанные различия в эффективности лекарств и токсичности их терапевтических доз в зависимости от генотипа пациента привели к пониманию необходимости генетического тестирования, предваряющего химиотерапию на основе фторпиримидинов и иринотекана, для уменьшения риска опасных для жизни побочных эффектов.

Цель исследования состояла в оценке частоты полиморфизмов *6, *28 гена *UGT1A1* и *2A гена *DPYD* в группе пациентов с диагностированным колоректальным раком (КРР), получавших химиотерапию с 5-фторурацилом и/или иринотеканом, и в сопоставлении результатов генотипирования с развитием побочных токсических реакций.

Материал и методы

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов *6 (rs4148323, 211G>A) и *28 (rs8175347, TA6>TA7) гена *UGT1A1* и *2A (rs3918290, 735G>A) гена *DPYD* было проведено у 94 пациентов с II–IV стадиями колоректального рака (табл. 1). В иссле-

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика пациентов

Характеристика	Количество больных
Стадия опухоли	T3N0M0 22 (23 %)
	T3–4N1M0 38 (40 %)
	T3–4N1–2M1 35 (37 %)
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома 92 (98 %)
	Плоскоклеточный рак 2 (2 %)
Степень дифференцировки опухоли	G2 55 (58,5 %)
	G3 39 (41,5 %)
Пол	Женщины 48 (51 %)
	Мужчины 46 (49 %)
Возраст, лет	<45 13 (14 %)
	45–65 50 (53 %)
	>65 31 (33 %)

дую группу вошли пациенты европеоидного типа в возрасте от 34 до 80 лет; медиана возраста больных составила 61 год. Среди гистологических типов опухолей были идентифицированы аденокарциномы G2 и G3 (98 %) и плоскоклеточный рак (2 %). Преобладали опухоли с локализацией в дистальном отделе толстой кишки (85 %). Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в проведении исследования.

Для исследования использовали венозную кровь, отобранную в вакуумные пробирки Green-Vac-Tube (Корея) с ЭДТА-К₂. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора «ДНК-сорб В» («АмплиСенс», Россия), согласно протоколу производителя.

Идентификацию аллелей *6 и *28 *UGT1A1* проводили с помощью комплекта реагентов *UGT1A1*-Pyro kit (Qiagen, Germany), согласно протоколу производителя путем пиросеквенирования полученного ПЦР-продукта в системе генетического анализа PyroMarkQ24 (Qiagen, Germany). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения PyroMark Q24 Software (Qiagen, Germany).

Для выявления мутации 735G>A в гене *DPYD* использовали набор реагентов Real-time-PCR *DPYD*-G735A (Биолинк, Новосибирск), согласно протоколу производителя. Аллель-специфичную ПЦР в режиме реального времени проводили на амплификаторе «CFX96» (Bio-Rad, США).

Данные, полученные в ходе проведения 165 курсов химиотерапии, были проанализированы на наличие токсических эффектов, согласно критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (CTCAE 3.0).

Статистическую оценку достоверности различий проводили с использованием критерия χ^2 в пакете программ SSPS Statistics v.19. Отклонение частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга было оценено с использова-

нием онлайн-калькулятора HWE Test Michael H. Court (20052008) на базе Excel (<http://www.tufts.edu/~mcourt01/Documents/Court%20lab%20%20HW%20calculator.XLS>).

Результаты

В рамках данного исследования подавляющее большинство пациентов (87 человек) получали химиотерапевтическое лечение с 5-фторурацилом. В выборке не выявлено случаев SNP-мутации 735G>A в гене *DPYD*. Однако развитие гастроинтестинальных токсических реакций наблюдали в 24 % случаев. Клинически значимая гематологическая токсичность была представлена в основном нейтропенией II–III-й степени (у 7 % пациентов). Отмечена тенденция худшей переносимости 5-ФУ в более молодом возрасте ($p=0,060$).

При анализе распределения частот генотипов *UGT1A1* (табл. 2) было установлено, что наиболее часто встречающимися вариантами являются гетерозиготный по аллелю *28 (TA6/TA7) и гомозиготный «дикий» по аллелю *6 (G/G), а наиболее редкими – гомозиготный по *28 (TA7/TA7) и гетерозиготный по аллелю *6 (G/A). Носителями дикого гомозиготного генотипа, сочетающего *28 TA6/TA6 и *6 G/G, являлись 36 пациентов (40 %). Гомозиготный генотип *UGT1A1**6 A/A не обнаружен. В одном случае было отмечено сочетание мутантных гетерозиготных генотипов TA6/TA7 и G/A. В итоге частота аллелей *28 и *6 гена *UGT1A1* в исследованной выборке составила 0,346 и 0,016 соответственно. Распределение частот генотипов по изученным аллелям соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,025$ при $p=0,875$ для *6 *UGT1A1*; $\chi^2=1,042$ при $p=0,308$ для *28 *UGT1A1*). Связи частоты встречаемости генотипов с возрастом, полом и стадией опухолевого процесса обнаружено не было (табл. 3).

В таблице 2 приведены данные частот генотипов в исследованной выборке и литературные

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизмам *6 и *28 гена *UGT1A1* в группах разного этнического происхождения

Аллель/генотип	Юг России (n=94)	Нидерланды (n=138) [11]	Узбекистан (n=97) [10]	Япония (n=150) [10]
*6	0,016		0,090	0,170
χ^2 (vs Юг России)			9,885 (p=0,002)	35,224 (p<0,001)
*1/*1	0,968 (91 %)		0,850 (82 %)	0,690 (103 %)
*1/*6	0,032 (3 %)		0,013 (13 %)	0,290 (43 %)
*6/*6	0 (0)		0,020 (2 %)	0,030 (4 %)
χ^2 (vs Юг России)			8,673 (p=0,014)	28,115 (p<0,001)
*28	0,346	0,304	0,314	0,120
χ^2 (vs Юг России)		0,879 (p=0,349)	0,423 (p=0,561)	35,884 (p<0,001)
*1/*1	0,404 (38 %)	0,471 (65 %)	0,467 (45 %)	0,770 (79 %)
*1/*28	0,500 (47 %)	0,449 (62 %)	0,443 (43 %)	0,220 (66 %)
*28/*28	0,096 (9 %)	0,080 (11 %)	0,090 (9 %)	0,010 (5 %)
χ^2 (vs Юг России)		1,094 (p=0,597)	0,728 (p=0,698)	6,178 (p=0,046)

Примечание: жирным выделены статистически значимые различия.

Таблица 3

Распределение частот генотипов (*28 *UGT1A1*) и иринотекан-ассоциированной токсичности в зависимости от клинико-морфологических признаков (пол, возраст, стадия заболевания)

Признак/значимость различий	Генотип (n=94)			Побочные токсические эффекты (n=50)	
	*1/*1	*1/*28	*28/*28	Отсутствуют	Присутствуют
Стадия					
I–II (n=20)	7 (7,4 %)	11 (11,7 %)	2 (2,1 %)	2 (4 %)	7 (14 %)
III–IV (n=74)	31 (33,0 %)	36 (38,3 %)	7 (7,4 %)	13 (26 %)	28 (56 %)
χ^2		0,317 при p=0,854		0,316 при p=0,873	
Пол					
Мужчины (n=46)	18 (19,1 %)	25 (26,6 %)	3 (3,2 %)	8 (16 %)	14 (28 %)
Женщины (n=48)	19 (20,2 %)	23 (24,5 %)	6 (6,4 %)	7 (14 %)	21 (42 %)
χ^2	1,068 при p=0,587			0,758 при p=0,385	
Возраст					
<45 (n=14)	5 (5,3 %)	9 (9,6 %)	0 (0 %)	4 (8 %)	8 (16 %)
45–65 (n=50)	19 (20,2 %)	24 (25,5 %)	7 (7,4 %)	6 (12 %)	24 (48 %)
>65 (n=30)	14 (14,9 %)	14 (14,9 %)	2 (2,1 %)	5 (10 %)	4 (8 %)
χ^2		3,745 при p=0,442		4,334 при p=0,115	

данные по другим этническим группам, включавшим пациентов с онкопатологией толстой кишки и здоровых доноров. Сопоставление условно здоровых лиц и пациентов с онкопатологией, с нашей точки зрения, возможно в рамках популяционной характеристики герминальных полиморфизмов, не затрагивающих предрасположенность к онкозаболеванию. Согласно приведенным данным, распределение частот аллелей *1, *28 *UGT1A1* и соответствующих генотипов значимо различалось в исследованной выборке пациентов по сравнению с выборкой здоровых доноров Японии [10] и не имело различий с донорами из Узбекистана [10] и пациентами с КРР, проживавшими в Нидерландах [11]. Напротив, сравнение частот аллелей *1, *6 и генотипов выявило значимые отличия пациентов Юга России как с выборкой Японии, так и с выборкой Узбекистана (данные по Нидерландам не известны).

На момент исследования для 50 из 94 пациентов с диагностированным колоректальным раком было показано проведение химиотерапии второй линии с иринотеканом. Данные о токсичности проводимой химиотерапии в группах, выделенных по клиническим и генетическим признакам, приведены в табл. 3 и 4. Гематологическая токсичность была представлена преимущественно нейтропенией II–IV степени, кроме того, были отмечены тромбоцитопения II–III степени и анемия II–III степени. Из негематологических осложнений преобладали диарея, тошнота и рвота, отмечены также стоматит, боли в животе, гиперсаливация. В анализ не были включены носители генотипа *6/*1 по причине своей малочисленности. Тем не менее у одного пациента с *6/*1 *UGT1A1*, получавшего химиотерапевтическое лечение на базе РНИОИ, было отмечено развитие гастроинтестинальных осложнений и нейтропении II степени на иринотекане.

Таблица 4

Частота побочных эффектов при химиотерапии иринотеканом в группах с разными генотипами по полиморфизму *28 гена *UGT1A1*

Побочные токсические эффекты	Генотип, n=50		
	*1/*1	*1/*28	*28/*28
Отсутствуют	11 (22 %)	9 (18 %)	0 (0 %)
Присутствуют, в т.ч.:	7 (14 %)	27 (54 %)	5 (10 %)
гематологические осложнения	7 (14 %)	13 (26 %)	4 (8 %)
негематологические осложнения	7 (14 %)	14 (28 %)	4 (8 %)
билирубинемия I ст.	1 (2 %)	4 (8 %)	5 (10 %)

Риск развития токсичности не был ассоциирован с возрастом, половой принадлежностью и стадией заболевания (табл. 3). Развитие билирубинемии отмечалось преимущественно у пациентов с синдромом Жильбера (носителей генотипа *28/*28 *UGT1A1*). Доля гематологических и гастроинтестинальных осложнений повышалась от 39 % случаев в группе с wild-type *UGT1A1* до 75 % и 100 % случаев в группах *1/*28 *UGT1A1* и *28/*28 *UGT1A1* соответственно (табл. 4). В итоге доля пациентов с выраженной токсичностью на проведенную химиотерапию статистически достоверно ($\chi^2=4,217$ при $p=0,040$) была больше в группе носителей *28 полиморфизма по сравнению с wild-type гена *UGT1A1*.

Оценка предполагаемой связи между генотипом и развитием нежелательных осложнений на иринотекан продемонстрировала, что шансы развития токсичности у носителей генотипов *28/*28 и *28/*1 в 5 раз выше, чем у носителей wild-type (OR=5,587, CI 95 % 1,679–18,589).

Обсуждение

В ряде современных рекомендаций по химиотерапии опухолевых заболеваний в схемах применения 5-фторурацила и иринотекана содержится информация о предварительном генотипировании пациентов по полиморфизмам генов *DPYD* и *UGT1A1* [1, 2, 12], однако опубликованные исследования весьма противоречивы и часто не учитывают этническую принадлежность различных групп пациентов.

Обширное обсуждение фармакогенетики *DPYD* выделило одну SNP-мутацию данного гена, 735 G>A, носители которой обладают повышенным риском развития серьезных реакций на лекарственные средства с 5-ФУ [7, 8]. Распространенность таких лиц оценивается в 3–5 %, но значимо варьирует в разных этнических группах [13, 14]. В нашем исследовании у 94 пациентов, проживающих на Юге России, данный полиморфизм не был идентифицирован, что, возможно, связано с популяционными особенностями выборки. Более того, расширение выборки до 245 человек, учитывающее пациенток с диагнозом рак молочной железы и получавших 5-ФУ в схеме химиотерапии, также не позволило выявить SNP 735 G>A (неопубликованные данные). Тем не менее развитие токсичности, связан-

ной с 5-ФУ, фиксировалось достаточно часто – у 24 % пациентов. Поэтому изучение расширенного набора клинически значимых полиморфизмов гена *DPYD*, очевидно, может повысить эффективность прогнозирования как риска развития токсичности, так и её степени [15].

Другой препарат, часто используемый в терапии колоректального рака, – иринотекан, имеет очень узкий терапевтический диапазон, и лечение им может привести к развитию достаточно серьезных побочных эффектов. Так, примерно у 7 % пациентов в ходе лечения иринотеканом обнаруживают тяжелую фебрильную нейтропению и лихорадку, что в итоге приводит к смерти от осложнений [16]. Выявленный высокий полиморфизм гена *UGT1A1* предполагает, что некоторые аллели могут оказывать значительное влияние на метаболизм и токсичность иринотекана. Аллель *UGT1A1* *28 – наиболее хорошо охарактеризованный в литературе вариант. В популяционном исследовании Chen et al. (2014) [17], включавшем шесть публикаций, не было обнаружено статистически значимой связи между полиморфизмом *UGT1A1* *28 и нейтропенией у азиатов. В более масштабном исследовании, авторы которого проанализировали 58 публикаций, были проведены стратифицированные анализы на основе этнической принадлежности, дизайна исследования и типа рака [18]. В итоге статистическая связь между полиморфизмом *UGT1A1* *28 и диареей была подтверждена у пациентов из разных популяций Азии с метастазирующим КРР в рамках пяти моделей. Liu et al. [19] провели метаанализ 16 статей и обнаружили, что у пациентов европеоидного типа, несущих генотип *28/*28, был более высокий риск нейтропении и диареи. Однако не было установлено никакой корреляции между полиморфизмом *28 *UGT1A1* и нейтропенией, по данным Ferraldeschi et al. [20] и Hiyata et al. [21].

Ранее нами была показана тенденция влияния генотипа по *UGT1A1* с дозолимитирующими осложнениями, как гематологическими, так и гастроинтестинальными, у пациентов с КРР (n=38), которым проводилась химиотерапия по схеме FOLFIRI [22]. Увеличение размера выборки в 2,5 раза в целом не повлияло на характер распределения осложнений по группам с разным генотипом. Частота гематологических (нейтропения,

тромбоцитопения II–III ст.) и негематологических (рвота, диарея, тошнота) осложнений была выше у пациентов с генотипами *28/*1 и *28/*28. В итоге настоящее исследование показало, что наличие аллеля *28 статистически значимо ($p=0,040$) влияет на риск развития у пациента выраженной иринотекан-ассоциированной токсичности, повышая его в 5 раз. Кроме того, учитывая связь повышения концентрации билирубинемии с *28/*28 генотипом, молекулярный анализ может помочь скорректировать назначения химиопрепаратов и сопроводительной лекарственной терапии без необходимости биопсии печени пациентам с подтвержденным синдромом Жильбера.

Анализ присутствия полиморфизмов гена *UGT1A1* в разных популяциях человека не раз подтверждал связь распределения частоты *28 и *6 аллелей с этнической принадлежностью. Вариант *28 *UGT1A1* чаще встречается в европеоидных и африканских популяциях (26–31 % и 42–56 % соответственно), при более низком, но заметном уровне в популяциях Азии (9–16 %) [6, 10, 11]. Аллель *6 *UGT1A1* широко представлен в азиат-

ском регионе (13–32 %). Полученное нами распределение частот генотипов и аллелей *6 и *28 гена *UGT1A1* соответствует более ранним данным пилотного исследования [23] и в целом характерно для европейских популяций, значимо отличаясь от опубликованных данных для Японии, Китая и отчасти Узбекистана (по аллелю *6).

Закключение

Отсутствие носителей аллеля *2A *DPYD* в выборке со значительной долей выраженных нежелательных токсических реакций на 5-фторурацил обуславливает необходимость включения новых полиморфизмов гена *DPYD* в фармакогенетическое тестирование. При идентификации *28 и *6 полиморфизмов гена *UGT1A1* установлено распределение частот аллелей и генотипов у пациентов с КРР и проживающих на Юге России, которое более характерно для европейских популяций. При иринотекан-содержащей химиотерапии пациентов с метастазирующим колоректальным раком отмечен больший риск развития выраженных токсических эффектов у носителей полиморфизма *28.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Caulle K.E., Klein T.E., Müller D.J., Hoffman J.M., Whirl-Carrillo M., Gong L., McDonagh E.M., Sangkuhl K., Thorn C.F., Schwab M., Agundez J.A.G., Freimuth R.R., Huser V., Lee M.T.M., Iwuchukwu O.F., Crews L.R., Scott S.A., Wadelius M., Swen J.J., Tyndale R.F., Stein C.M., Roden D., Relling M.V., Williams M.S., Johnson S.G. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. *Current Drug Metabolism*. 2014; 15 (2): 209–217. doi: 10.2174/1389200215666140130124910.
- Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May; 89 (5): 662–73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
- Wilson P.M., Danenberg P.V., Johnston P.G., Lenz H.J., Ladner R.D. Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 May; 11 (5): 282–98. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.51.
- Xu Q., Ding Y.Y., Song L.X., Xu J.F. Correlation of UGT1A1 and ERCC1 gene polymorphisms with the outcome of combined irinotecan plus cisplatin treatment in recurrent ovarian cancer. *Genetics and molecular research*. 2015 Jun; 14 (2): 7241–7. doi: 10.4238/2015.June.29.17.
- Переводчикова Н.И., Горбунова Н.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2015. 688. [Perevodchikova N.I., Gorbunova N.A. Guidelines for the chemotherapy of tumor diseases. Moscow, 2015. 688. (in Russian)].
- Fukuda M., Suetsugu T., Shimada M., Kitazaki T., Hashiguchi K., Kishimoto J., Harada T., Seto T., Ebi N., Takayama K., Sugio K., Semba H., Nakanishi Y., Ichinose Y. Prospective study of the UGT1A1*27 gene polymorphism during irinotecan therapy in patients with lung cancer: Results of Lung Oncology Group in Kyusyu (LOGIK1004B). *Thorac Cancer*. 2016 Jul; 7 (4): 467–72. doi: 10.1111/1759-7714.12360.
- Offer S.M., Fossum C.C., Wegner N.J., Stuflesser A.J., Butterfield G.L., Diasio R.B. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Cancer Res*. 2014 May 1; 74 (9): 2545–54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2482.
- Terrazzino S., Cargnini S., Del Re M., Danesi R., Canonico P.L., Genazzani A.A. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013 Aug; 14 (11): 1255–72. doi: 10.2217/pgs.13.116.
- Ha V.H., Jupp J., Tsang R.Y. Oncology Drug Dosing in Gilbert Syndrome Associated with UGT1A1: A Summary of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2017 Aug; 37 (8): 956–72. doi: 10.1002/phar.1946.
- Maceda H., Hazama S., Abdiev S., Okamoto K., Oba K., Sakamoto J., Takahashi K., Oka M., Nakamura D., Tsunedomi R., Okayama N., Mishima H., Kobayashi M. Differences in UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 Polymorphisms between Uzbek and Japanese Populations. *Mol Diagn Ther*. 2014 Jun; 18 (3): 333–42. doi: 10.1007/s40291-014-0083-6.
- Kweekel D.M., Gelderblom H., Van der Straaten T., Antonini N.F., Punt C.J., Guchelaar H.J.; Dutch Colorectal Cancer Group study. UGT1A1*28 genotype and irinotecan dosage in patients with metastatic colorectal cancer: a Dutch Colorectal Cancer Group study. *Br J Cancer*. 2008 Jul 22; 99 (2): 275–82. doi: 10.1038/sj.bjc.6604461.
- Caulle K.E., Thorn C.F., Klein T.E., Swen J.J., McLeod H.L., Diasio R.B., Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Dec; 94 (6): 640–5. doi: 10.1038/clpt.2013.172.
- Saif M.W., Ezzeldin H., Vance K., Sellers S., Sellers S., Diasio R.B. DPYD*2A mutation: the most common mutation associated with DPD deficiency. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Sep; 60 (4): 503–7. doi: 10.1007/s00280-006-0392-5.
- Yen-Revollo J.L., Van Booven D.J., Peters E.J., Hoskins J.M., Engen R.M., Kannall H.D., Ofori-Adjei D., McLeod H.L., Marsh S. Influence of ethnicity on pharmacogenetic variation in the Ghanaian population. *Pharmacogenomics J*. 2009 Dec; 9 (6): 373–9. doi: 10.1038/tpj.2009.28.
- Etienne-Grimaldi M.C., Boyer J.C., Beroud C., Mbatchi L., van Kuilenburg A., Bobin-Dubigeon C., Thomas F., Chatelut E., Merlin J.L., Pinguet F., Ferrand C., Meijer J., Evrard A., Llorca L., Romieu G., Follana P., Bachelot T., Chaigneau L., Pivrot X., Dierias V., Largillier R., Mousseau M., Goncalves A., Roché H., Bonnetterre J., Servent V., Dohollou N., Château Y., Chamorey E., Desvignes J.P., Salgado D., Ferrero J.M., Milano G. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PLoS One*. 2017 May 8; 12 (5): e0175998. doi: 10.1371/journal.pone.0175998.
- Obradovic M., Mrhar A., Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, high-dose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2008 May; 9 (5): 539–49. doi: 10.2217/14622416.9.5.539.
- Chen Y.J., Hu F., Li C.Y., Fang J.M., Chu L., Zhang X., Xu Q. The association of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 with irinotecan-induced neutropenia in Asians: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2014 Feb; 19 (1): 56–62. doi: 10.3109/1354750X.2013.867534.
- Liu X.H., Lu J., Duan W., Dai Z.M., Wang M., Lin S., Yang P.T., Tian T., Liu K., Zhu Y.Y., Zheng Y., Sheng Q.W., Dai Z.J. Predictive Value of UGT1A1*28 Polymorphism in Irinotecan-based Chemotherapy. *J Cancer*. 2017 Feb 25; 8 (4): 691–703. doi: 10.7150/jca.17210.
- Liu X., Cheng D., Kuang Q., Liu G., Xu W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr; 14 (2): 120–9. doi: 10.1038/tpj.2013.10.
- Ferraldeschi R., Minchell L.J., Roberts S.A., Tobi S., Hadfield K.D., Blackhall F.H., Hadfield K.D., Blackhall F.H., Mullamitha S., Wilson G., Valle J., Saunders M., Newman W.G. UGT1A1*28 genotype predicts gas-

triointestinal toxicity in patients treated with intermediate-dose irinotecan. *Pharmacogenomics*. 2009 May; 10 (5): 733–9. doi: 10.2217/pgs.09.20.

21. Hirata K., Nagata N., Kato T., Okuyama Y., Andoh H., Takahashi K., Andoh H., Takahashi K., Oba K., Sakamoto J., Hazama S., Mishima H. Prospective phase II trial of second-line FOLFIRI in patients with advanced colorectal cancer including analysis of UGT1A1 polymorphisms: FLIGHT 2 study. *Anticancer Res.* 2014 Jan; 34 (1): 195–201.

22. Кит О.И., Владимиров Л.Ю., Водолажский Д.И., Абрамова Н.А., Двадненко К.В. Роль оценки полиморфизма гена *UGT1A1* в прогнозировании иринотекан-индуцированной токсичности при проведении химиотерапии колоректального рака. *Вопросы онкологии*. 2015; 61 (2): 266–69. [Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Vodolazhsky D.I., Abramova N.A., Dvadenko K.V. The role of assessment UGT1A1 gene polymorphism in the prediction of irinotecan-induced toxicity during

chemotherapy for colorectal cancer. *Problems in Oncology*. 2015; 61 (2): 266–69. (in Russian)].

23. Водолажский Д.И., Двадненко К.В., Тимошкина Н.Н., Абрамова Н.А., Максимов А.Ю., Владимиров Л.Ю. Полиморфизм гена *UGT1A1* у пациентов с колоректальным раком, живущих на Юге России: результаты пилотного исследования. *Молекулярная медицина*. 2017; 15 (1): 61–4. [Vodolazhsky D.I., Dvadenko K.V., Timoshkina N.N., Abramova N.A., Maksimov A.Yu., Vladimirova L.Yu. Polymorphism of UGT1A1 gene in patients with colorectal cancer of the south of Russia: results of pilot research. *Molecular medicine*. 2017; 15 (1): 61–4. (in Russian)].

Поступила/Received 10.04. 18
Принята в печать/Accepted 17.10. 18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: timoshkinann@rnioi.ru. SPIN-код: 9483-4330. AuthorID (РИНЦ): 633651. ResearcherID (WOS): D-3876-2018.

Богомолова Ольга Александровна, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: olia_bogomolova20@mail.ru. SPIN-код: 9368-2546. ORCID: 0000-0003-4230-8102

Жужеленко Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: fortumio@rambler.ru. SPIN-код: 2175-4570. AuthorID (РИНЦ): 974753.

Кабанов Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: introitus@mail.ru. SPIN-код: 6369-0824. AuthorID (РИНЦ): 794858.

Калабанова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: alenakalabanova@mail.ru. SPIN-код: 9090-3007. AuthorID (РИНЦ): 734992.

Миташок Ирина Степановна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: imitashok@mail.ru. SPIN-код: 6338-4453.

Светицкая Яна Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: tenero_passione@mail.ru. SPIN-код: 6821-0327. AuthorID (РИНЦ): 571593.

Водолажский Дмитрий Игоревич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN-код: 6660-5361. Author ID (Scopus): 6506507156. ORCID: 0000-0003-1114-8732.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya N. Timoshkina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: timoshkinann@rnioi.ru. ResearcherID (WOS): D-3876-2018.

Olga A. Bogomolova, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: olia_bogomolova20@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4230-8102.

Irina A. Zhuzhelenko, MD, PhD, Physician, Tumor Drug Therapy Department No 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: fortumio@rambler.ru.

Sergei N. Kabanov, MD, PhD, Physician, Tumor Drug Therapy Department No 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: introitus@mail.ru.

Elena A. Kalabanova, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department No 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: alenakalabanova@mail.ru.

Irina S. Mitashok, Head of Tumor Drug Therapy Department №2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: imitashok@mail.ru.

Yana V. Svetitskaya, MD, PhD, Researcher, Tumor Drug Therapy Department N2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: tenero_passione@mail.ru.

Dmitrij I. Vodolazhskij, PhD, Head of Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. Author ID (Scopus): 6506507156. ORCID: 0000-0003-1114-8732.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-57-63

УДК: 617.61/.53-006.61-091.8

Для цитирования: Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Таширева Л.А., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Особенности воспалительной реакции в микроокружении плоскоклеточных карцином головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-57-63.

For citation: Bychkov V.A., Bondar L.N., Tashireva L.A., Cheremisina O.V., Choynzonov E.L., Perelmuter V.M. Characteristics of inflammatory reactions in the tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-57-63.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В МИКРООКРУЖЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В.А. Бычков^{1,2}, Л.Н. Бондарь¹, Л.А. Таширева¹, О.В. Черемисина¹,
Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: va.bych@gmail.com¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2. E-mail: va.bych@gmail.com²

Аннотация

Цель исследования – анализ ассоциации характера воспалительной инфильтрации в плоскоклеточных карциномах головы и шеи с наличием 5 типов опухолевых структур и лимфогенным метастазированием. **Материал и методы.** У 44 пациентов проводилась оценка морфологической гетерогенности опухоли, уровня воспалительной инфильтрации стромы, подсчет CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов в инфильтрате и клеток Лангерганса в опухолевых структурах. Клеточные элементы воспалительного инфильтрата определяли при помощи иммуногистохимического исследования. **Результаты.** Количество клеток Лангерганса в структурах 1-го типа, представляющих собой высокодифференцированные клетки с ороговением в центре, коррелирует с наличием CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате. У пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов наблюдается снижение уровня воспалительной инфильтрации и количества CD3⁺ Т-клеток по сравнению с пациентами с интактными лимфоузлами. У пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов, в отличие от случаев с отсутствием лимфогенного метастазирования, выявлена связь между степенью дифференцировки клеток в опухолевых структурах и наличием в воспалительном инфильтрате тех или иных субпопуляций лимфоцитов. При наличии высокодифференцированных структур в инфильтрате увеличена доля CD4⁺ и/или CD8⁺ и/или CD20⁺ лимфоцитов. В опухолях с низкодифференцированными структурами 3–5-го типа зависимость обратная: уменьшена доля CD3⁺ и/или CD8⁺ и/или CD20⁺ лимфоцитов. **Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о снижении уровня воспалительной реакции, включая Т-клеточный ответ, у пациентов с реализованным лимфогенным метастазированием, а также демонстрирует в этой группе наблюдения ассоциацию наличия опухолевых структур разной степени дифференцировки с выраженностью и характером воспалительного инфильтрата. Показана связь клеток Лангерганса со стромальной воспалительной реакцией.

Ключевые слова: внутриопухолевая гетерогенность, воспаление, опухоли головы и шеи, лимфогенное метастазирование, дендритные клетки, воспалительная инфильтрация, Т-клеточный ответ.

CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY REACTIONS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

V.A. Bychkov^{1,2}, L.N. Bondar¹, L.A. Tashireva¹, O.V. Cheremisina¹, E.L. Choyznzonov^{1,2}, V.M. Perelmuter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: va.bykh@gmail.com¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky trakt, Tomsk-634055, Russia. E-mail: va.bykh@gmail.com²

Abstract

Objective: to analyze the association between inflammatory cells with morphological heterogeneity and lymphogenous metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. **Material and Methods.** Five types of tumor structures, the level of inflammatory infiltration and the counts of CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes, B-lymphocytes and macrophages in the stromal infiltrate and Langerhans cells in tumor structures were assessed in 44 patients. **Results.** The presence of Langerhans cells in type 1 structures was correlated with the presence of CD3⁺ and CD4⁺ T-cells in the inflammatory infiltrate. There was a decrease in the inflammatory reaction and the number of CD3⁺ T cells in patients with metastatic lymph nodes compared with patients with intact lymph nodes. In patients with lymph node metastasis, the proportion of CD4⁺ and / or CD8⁺ and / or CD20⁺ lymphocytes in the infiltrate was higher in cases with well-differentiated tumor than in cases with poorly-differentiated tumor. **Conclusion.** The results obtained showed the decrease in the level of inflammatory response, including T-cell response, as well as the relationship between the presence of Langerhans cells and stromal inflammatory response in patients with lymph node metastasis.

Key words: intratumoral heterogeneity, morphology, lymph node metastasis, head and neck squamous cell carcinoma, inflammation, Langerhans cells, inflammatory infiltration, T-cell response.

Введение

Плоскоклеточные карциномы области головы и шеи являются одними из наиболее часто встречающихся опухолей данной локализации. Такие опухоли отличаются высокой вариабельностью морфологического строения, когда у одного и того же пациента наблюдается сочетание клеток разной степени дифференцировки. В зависимости от преобладающей дифференцировки плоскоклеточный рак головы и шеи делят на высоко-, умеренно- и низкодифференцированный варианты в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2005). Обращает на себя внимание, что опухолевые клетки расположены не хаотично, а в определенных устойчивых сочетаниях, образуя домены или структуры, разделенные стромой. Эти структуры в зависимости от формирующих их клеток также могут быть высоко- или низкодифференцированными. Всего нами предложено выделять 5 типов доменов клеток: с ороговением в центре (формирующие «жемчужины»), с шиповатыми клетками без ороговения, с клетками базалоидного типа, низкодифференцированные высокополиморфные структуры и дискретно расположенные одиночные опухолевые клетки [1]. Наблюдения показывают, что опухоль может быть представлена как одним типом структур, так и различным их сочетанием. Мы изучили ассоциацию этих структур с клинико-морфологическими характеристиками заболевания

и показали, что наличие одиночных опухолевых клеток сопряжено с повышенным метастатическим потенциалом плоскоклеточной карциномы [2].

Тип структуры, степень дифференцировки составляющих ее клеток, по крайней мере частично, могут зависеть от условий микроокружения. Многочисленные исследования позволили выделить три ключевых компонента опухолевого микроокружения, оказывающих влияние на течение опухолевой болезни: экстрацеллюлярный матрикс, сосудистую сеть и инфильтрат иммунных клеток [3, 4]. Различное сочетание этих факторов обеспечивает разнообразие влияния на опухолевые клетки, что способствует возникновению внутри-опухолевой гетерогенности [5].

Проведенное нами ранее исследование [2] показало, что лимфогенное метастазирование наблюдалось чаще не только в опухолях с наличием одиночно расположенных опухолевых клеток (структуры 5-го типа) и высокополиморфных клеток (структуры 4-го типа), но и у пациентов со сниженным уровнем воспалительного инфильтрата в паренхиме опухоли, который, в свою очередь, был ассоциирован с наличием структур 5-го типа. Поэтому естественным продолжением работы стала попытка подробнее изучить характер воспалительного инфильтрата у пациентов с учетом морфологической гетерогенности плоскоклеточных карцином.

Цель исследования – оценить уровень CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса (КЛ) в плоскоклеточных карциномах области головы и шеи в зависимости от наличия разных типов клеточных структур и параметров опухолевого роста и метастазирования.

Материал и методы

Материалом исследования служили образцы опухоли от 44 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи T1–4N0–3M0 стадии различных локализаций, получавших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2007 по 2016 г. Поражение гортани и гортаноглотки диагностировано у 34 (77,2 %), ротоглотки и ротовой полости – у 10 (22,8 %) пациентов. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. Никто из пациентов специфического лечения до биопсии не получал. Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 и 1983 гг.) и с разрешения локального этического комитета института, все пациенты подписали информированное согласие на исследование. Из данных канцер-регистра и амбулаторных карт были получены сведения о поле, возрасте пациентов и распространенности по TNM плоскоклеточных карцином. Выраженность воспалительного инфильтрата оценивалась в процентах площади стромы, инфильтрированной лимфоцитами, от общей площади стромы, по аналогии с рекомендациями Международной рабочей группы [6]. Анализ морфологической гетерогенности плоскоклеточных карцином проводился методом световой микроскопии на препаратах, окрашенных

гематоксилином и эозином. Оценка уровня CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов осуществлялась при помощи иммуногистохимического окрашивания срезов с применением первичных антител к CD3 (клон LN10, Leica, Германия), CD4 (клон 4B12, Dako, США), CD8 (C8/144B, Dako, США), CD20 (клон L26, Dako, США), CD68 (клон PG-M1, Dako, США), результат выражался в процентах. В каждом из четырех типов многоклеточных структур плоскоклеточной карциномы подсчитывалось количество дендритных клеток Лангерганса с длинными, короткими и средней величины отростками. Для этой цели использовались антитела к CD1a (клон MTB1, Leica, Германия) и S100 (поликлональное, Leica, Германия).

На каждом срезе подсчет проводился минимум в 10 полях зрения, после чего вычислялась медиана.

Для проверки статистически значимой разницы результатов в исследуемых группах использовались непараметрический критерий Манна–Уитни, коэффициент корреляции по Спирмену.

Результаты

Сопоставление наличия и количества дендритных клеток (ДК) в многоклеточных структурах 2–4-го типов с клеточным составом воспалительного инфильтрата не выявило корреляции между этими показателями. Напротив, обнаружена прямая корреляция между количеством CD1a⁺ ДК в структурах 1-го типа с общим количеством CD3⁺ Т-клеток ($r=0,78$, $p=0,037$) и с долей в инфильтрате CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов ($r=0,84$, $p=0,017$). Прямая корреляция с количеством CD4⁺

Таблица 1

Связь воспалительного инфильтрата в строме плоскоклеточных карцином с типом опухолевых структур (% , Me (Q1-Q3))

Характеристика воспалительной инфильтрации	1-й тип		2-й тип		3-й тип		4-й тип		5-й тип	
	Нет (n=23)	Есть (n=21)	Нет (n=7)	Есть (n=37)	Нет (n=25)	Есть (n=19)	Нет (n=20)	Есть (n=24)	Нет (n=30)	Есть (n=14)
Выраженность воспаления	40 (35; 65)	40 (40; 60)	40 (37,5; 70)	40 (38,8; 60)	40 (37,5; 60)	42 (37,5; 70)	55 (40; 68,8)	40 (31,3; 50)	50 (40; 70)	40 (35; 40)
p	0,849		1,0		0,692		0,003		0,01	
CD3+	50 (20; 60)	40 (17,5; 60)	40 (10; 40)	50 (22,5; 60)	55 (32,5; 82,5)	40 (15; 60)	50 (16,3; 60)	45 (28,8; 70)	50 (27,5; 60)	40 (18,8; 60)
p	0,522		0,171		0,062		0,924		0,409	
CD4+	5 (5; 12,5)	10 (5; 22,5)	5 (5; 7,5)	10 (5; 20)	10 (5; 20)	10 (5; 12,5)	10 (5; 18,1)	6,3 (5; 18,8)	10 (5; 20)	6,3 (5; 16,3)
p	0,144		0,077		0,342		0,482		0,453	
CD8+	20 (10; 25)	10 (5; 20)	10 (5; 20)	15 (10; 22,3)	20 (10; 27,5)	10 (5; 20)	15 (5; 27,5)	15 (10; 20)	15 (10; 20)	10 (5; 21,3)
p	0,614		0,826		0,1		0,718		0,36	
CD20+	1 (1; 7,5)	5 (1; 11,3)	1 (1; 1)	5 (1; 10)	5 (1; 10)	1 (1; 10)	1 (1; 9,4)	5 (1; 10)	1 (1; 8,1)	5 (1; 10,6)
p	0,16		0,134		0,494		0,653		0,364	
CD68+	5 (1; 5)	5 (5; 10)	5 (1; 10)	5 (5; 7,5)	5 (1; 5)	5 (5; 10)	5 (2; 6,9)	5 (5; 10)	5 (4; 7,5)	5 (4; 10)
p	0,335		0,66		0,09		0,744		0,61	

Т лимфоцитов-хелперов подтверждается и при выявлении в структурах 1-го типа ДК антителами к S100 ($r=0,78$, $p=0,037$).

Результаты оценки выраженности и клеточного состава воспалительной инфильтрации в стро-ме плоскоклеточных карцином представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, уменьшение выраженности воспалительного инфильтрата ассоциировано с клеточными структурами 4-го типа, которые представляют собой кластер клеток, и 5-го типа – одиночными клетками опухоли. Оба типа структур имеют низкую степень дифференцировки и высокий уровень полиморфизма. Выявлен ряд изменений на уровне тенденций. При наличии структур 1 и 2-го типов инфильтрата была больше доля $CD4^+$ Т-лимфоцитов и $CD20^+$ В-лимфоцитов. При наличии в опухоли структур 3-го типа, наобо-

рот, обнаружено уменьшение относительного количества $CD3^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов.

Поскольку ранее была показана выраженная связь низкого уровня воспалительной инфильтрации с лимфогенным метастазированием [2], особый интерес представлял анализ его клеточного состава в зависимости от распространенности злокачественного процесса и поражения регионарных лимфоузлов метастазами (Т- и N-критерий по TNM-классификации опухолей) (табл. 2).

Результаты свидетельствуют, что при значениях величин опухоли, соответствующих Т3-4, степень воспалительной инфильтрации меньше на уровне тенденции, чем при Т1-2. Величина опухоли не была связана с наличием изучаемых популяций клеток воспалительного инфильтрата. Обнаружена связь воспалительной инфильтрации с лимфогенным метастазированием. У пациентов с N1-3 выражен-

Таблица 2

Характеристика воспалительной инфильтрации в зависимости от величины опухоли и лимфогенного метастазирования (% Me (Q1-Q3))

Характеристика воспалительной инфильтрации	T1-2 (n=15)	T3-4 (n=29)	p	N0 (n=28)	N1-3 (n=16)	p
Выраженность воспаления	55 (40; 70)	40 (35; 55)	0,103	52,5 (40; 70)	40 (35; 41,5)	0,009
CD3+	45 (40; 60)	45 (20; 60)	0,671	55 (40; 60)	22,5 (15; 50)	0,021
CD4+	5 (5; 20)	10 (5; 17,5)	0,525	10 (5; 15)	8,8 (5; 20)	0,792
CD8+	15 (5; 20)	15 (7,5; 25)	0,332	15 (5; 20)	17,5 (10; 28,8)	0,219
CD20+	2,5 (1; 10)	1 (1; 10)	0,665	3,8 (1; 9,4)	1 (1; 10)	0,95
CD68+	5 (1; 10)	5 (5; 8,8)	0,544	5 (2; 9,4)	5 (5; 8,8)	0,907

Таблица 3

Связь состава воспалительного инфильтрата с наличием разных типов опухолевых структур при отсутствии лимфогенных метастазов (в %, Me (Q1-Q3))

Клеточные элементы	1-й тип		2-й тип		3-й тип		4-й тип		5-й тип	
	Нет (n=13)	Есть (n=15)	Нет (n=4)	Есть (n=24)	Нет (n=16)	Есть (n=12)	Нет (n=13)	Есть (n=15)	Нет (n=20)	Есть (n=8)
CD3+	55 (35; 70)	55 (40; 60)	40 (17,5; 58,8)	57,5 (40; 60)	55 (40; 72,5)	50 (18,8; 60)	60 (25; 65)	55 (40; 60)	55 (32,5; 60)	57,5 (41,3; 71,3)
p	0,525		0,59		0,28		0,804		0,636	
CD4+	10 (5; 13,8)	10 (5; 20)	5 (5; 16,3)	10 (5; 15)	10 (5; 18,8)	10 (5; 11,9)	10 (7,5; 16,3)	5 (5; 15)	10 (5; 18,8)	6,3 (5; 13,8)
p	0,717		0,355		0,568		0,71		0,533	
CD8+	20 (10; 20)	10 (5; 20)	15 (6,3; 20)	15 (5; 20)	15 (10; 20)	12,5 (5; 20)	15 (5; 20)	15 (5; 20)	15 (6,3; 20)	15 (5; 27,5)
p	0,185		0,975		0,45		0,576		0,823	
CD20+	1 (1; 8,8)	5 (1; 10)	1 (1; 7,8)	5 (1; 9,4)	3 (1; 6,9)	3,8 (1; 11,9)	2,5 (0,5; 8,8)	5 (1; 10)	1,8 (1; 6,9)	5 (1; 11,9)
p	0,618		0,635		0,698		0,209		0,469	
CD68+	5 (3; 7,5)	5 (1; 10)	7,5 (2; 13,8)	5 (2; 7,5)	5 (2; 6,9)	5 (2; 10)	5 (5; 8,8)	5 (1; 10)	5 (2; 9,4)	5 (2; 8,8)
p	0,618		0,645		0,478		0,576		0,709	

Таблица 4

Связь состава воспалительного инфильтрата с наличием разных типов опухолевых структур при наличии лимфогенных метастазов (в %, М (Q1; Q3))

Клеточные элементы	1-й тип		2-й тип		3-й тип		4-й тип		5-й тип	
	Нет (n=10)	Есть (n=6)	Нет (n=3)	Есть (n=13)	Нет (n=9)	Есть (n=7)	Нет (n=7)	Есть (n=9)	Нет (n=10)	Есть (n=6)
CD3+	42,5 (18,8; 52,5)	17,5 (13,8; 36,3)	20 (10;)	25 (15; 55)	25 (17,5; 60)	20 (15; 45)	20 (15; 60)	25 (17,5; 47,5)	47,5 (18,8; 60)	17,5 (13,8; 21,3)
p	0,263		0,364		0,252		0,758		0,031	
CD4+	5 (4; 12,5)	15 (6,9; 45)	5 (5;)	10 (5; 20)	10 (5; 30)	7,5 (1; 20)	10 (5; 20)	7,5 (5; 20)	10 (5; 20)	6,3 (4; 25)
p	0,093		0,146		0,47		0,918		0,713	
CD8+	17,5 (5; 31,3)	15 (10; 32,5)	5 (5;)	20 (12,5; 32,5)	25 (15; 35)	10 (5; 15)	30 (5; 35)	15 (10; 22,5)	22,5 (13,8; 35)	10 (5; 21,3)
p	1		0,025		0,023		0,47		0,093	
CD20+	1 (0,9; 6,3)	7,5 (1; 16,3)	1 (0;)	5 (1; 11,3)	5 (1; 13,8)	1 (0,5; 5)	1 (1; 10)	5 (0,8; 11,3)	1 (0,9; 10,6)	3 (1; 11,3)
p	0,118		0,111		0,114		0,918		0,635	
CD68+	5 (1; 6,3)	5 (5; 10)	5 (1;)	5 (5; 7,5)	5 (1; 5)	5 (5; 10)	5 (1; 5)	5 (5; 10)	5 (4; 5)	7,5 (4; 12,5)
p	0,368		0,9		0,091		0,174		0,263	

ность воспалительной реакции была в 1,3 раза ниже, чем у больных с N0 (40 % и 52,5 % соответственно), главным образом за счет снижения количества CD3⁺ Т-лимфоцитов: у пациентов с N1-3 их количество было вдвое ниже по сравнению с пациентами с N0 (табл. 2). По нашим данным, количество CD20⁺ В-лимфоцитов и CD68⁺ макрофагов в опухоли не различалось у пациентов с T1-2/T3-4 и N0/N1-3.

Отдельно оценивали связь морфологической гетерогенности и условий опухолевого микроокружения с лимфогенным метастазированием. У пациентов с N0 зависимости параметров воспалительной инфильтрации от морфологической гетерогенности не было обнаружено (табл. 3). В противоположность этому у пациентов с N1-3 выявлена такая связь (табл. 4).

При наличии в опухоли структур 1 и 2-го типов увеличена доля CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов и CD20⁺ В-лимфоцитов. В опухолях со структурами 2-го типа увеличено еще и относительное количество CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов. В опухолях со структурами 3-го типа зависимость обратная: уменьшена доля CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов и CD20⁺ В-лимфоцитов. Наконец, в опухолях с одиночными клетками (5-й тип структур) уменьшено общее количество CD3⁺ Т-клеток и среди них CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов.

Обсуждение

Воспалительная инфильтрация плоскоклеточных карцином встречается постоянно и, как правило, достаточно выражена. Результаты исследования демонстрируют связь проявлений воспалительной реакции с гетерогенностью морфологического строения плоскоклеточных карцином. Причем это касается как дендритных клеток, располагающихся среди опухолевых клеток многоклеточных кластеров, так и лейкоцитов, инфильтрирующих строму

опухоли. ДК опухолевых структур, подобно ДК нормального плоского эпителия, способны воспринимать воздействия антигенов и Toll-лигандов, тем самым участвуя в развитии иммуновоспалительных реакций как врожденного, так и адаптивного типов [7]. Происходит это, в частности, благодаря синтезу КЛ провоспалительных цитокинов, например TNF-α и IL-12. Прямая корреляция между количеством ДК в структурах 1-го типа и общим количеством Т-клеток и CD4⁺ Т-хелперов в строме опухоли соответствует описанной выше закономерности. Связь КЛ с воспалительной, преимущественно лимфоидной инфильтрацией описана при раке гортани. Высокое содержание Т-лимфоцитов и дендритных клеток рассматривается как благоприятный прогностический фактор, повышающий общую выживаемость пациентов [8, 9].

Примечательно, что корреляция количества клеток воспалительного инфильтрата имеется только с ДК в высокодифференцированных структурах 1-го типа, но не с ДК менее дифференцированных структур 2–4-го типов. Это обстоятельство, по-видимому, можно трактовать как косвенный аргумент в пользу предположения о том, что для полноценного функционирования ДК должны взаимодействовать с высокодифференцированными клетками плоского эпителия. В определенной степени предположение подтверждается данными исследований, в которых показано, что наибольшее количество КЛ обнаруживалось в высокодифференцированных опухолях, наименьшее – в низкодифференцированных новообразованиях [10].

Наши результаты демонстрируют положительную роль воспалительной инфильтрации, поскольку при большей распространенности опухоли (T3–4) и наличии лимфогенных метастазов (N1–3) наблюдалось уменьшение степени инфильтрации стромы плоскоклеточных карцином. Лимфогенное

метастазирование было ассоциировано еще и с уменьшением в инфильтрате общего количества Т-клеток.

Внутриопухолевая гетерогенность морфологического строения плоскоклеточных карцином характеризуется основным признаком – степенью дифференцировки опухолевых клеток, строящих соответствующие структуры. Важно подчеркнуть, что структуры разной степени дифференцировки формируются в одной опухоли. Оценка связи гетерогенности морфологического строения плоскоклеточных карцином и воспалительной инфильтрации позволяет обсуждать роль степени дифференцировки опухолевых элементов в структурах в формировании воспалительного микроокружения. Первым аргументом в пользу существования такой зависимости служит обсуждаемая выше корреляционная зависимость между КЛ в высокодифференцированных структурах опухоли и $CD4^+$ Т-хелперами в инфильтрате. Дополнительными аргументами являются большая степень инфильтрации стромы $CD4^+$ Т-хелперами при наличии высокодифференцированных структур 1 и 2-го типа и уменьшение общей воспалительной инфильтрации при наличии низкодифференцированных структур 4 и 5-го типов. При наличии структур 3-го типа (тоже низкой степени дифференцировки) в инфильтрате была меньше доля $CD3^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов.

Таким образом, можно предполагать, что высокодифференцированные клеточные кластеры плоскоклеточных карцином напрямую связаны с более выраженной общей воспалительной реакцией или большим относительным количеством Т-лимфоцитов. Причем воспалительная инфильтрация в такой ситуации коррелирует с количеством клеток Лангерганса. Остается открытым

вопрос: дифференцировка опухолевого эпителия первична, а изменение воспалительной инфильтрации вторично или наоборот?

Однако связь между степенью дифференцировки опухолевых структур и характером воспалительной инфильтрации стромы, вполне вероятно, может не носить причинно-следственный характер. Об этом красноречиво свидетельствует тот факт, что обнаруженный нами феномен связи между дифференцировкой опухолевых структур и характером воспалительной инфильтрации регистрируется только в группе случаев плоскоклеточных карцином с лимфогенными метастазами. В группе с отсутствием лимфогенных метастазов воспалительная инфильтрация не связана с морфологической гетерогенностью. Вполне допустимо наличие третьего фактора, с которым причинно-следственно связаны, независимо друг от друга, и лимфогенное метастазирование, и ассоциация воспалительной инфильтрации со степенью дифференцировки опухолевых структур. Если это так, то наличие лимфогенных метастазов может быть индикатором для деления пациентов на две группы: с наличием и отсутствием влияния неизвестного фактора.

Закключение

Проведенное исследование свидетельствует о снижении уровня воспалительной реакции, включая Т-клеточный ответ, у пациентов с реализованным лимфогенным метастазированием, а также демонстрирует в этой группе наблюдения ассоциацию наличия опухолевых структур разной степени дифференцировки с выраженностью и характером воспалительного инфильтрата и связь клеток Лангерганса со стромальной воспалительной реакцией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Связь экспрессии матричных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1: 51–58. [Savenkova O.V., Zavyalova M.V., Bychkov V.A., Choinzonov E.L., Perelmutter V.M. Relationship between expression of matrix metalloproteinases and morphological heterogeneity, tumor differentiation and lymphogenous metastasis of squamous cell laryngeal carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1: 51–58. (in Russian)].
2. Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Характер течения плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от морфологических особенностей исходной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 20–26. [Bychkov V.A., Bondar L.N., Choinzonov E.L., Perelmutter V.M. Head and neck squamous cell carcinoma depending on the morphological characteristics of the primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 20–26 (in Russian)]. doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-20-26.
3. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010 Mar 19; 140 (6): 883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
4. Scheele C.L.G.J., Maynard C., van Rhee J. Intravital insights into heterogeneity, metastasis, and therapy responses. Trends Cancer. 2016 Apr; 2 (4): 205–216. doi: 10.1016/j.trecan.2016.03.001.
5. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014 Dec; 15 (12): 786–801. doi: 10.1038/nrm3904.

6. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruneri G., Wienert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailey H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S.; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 Feb; 26 (2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
7. Teunissen M.B. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro: a review, with emphasis on human Langerhans cells. Histochem J. 1992 Oct; 24 (10): 697–716.
8. Gallo O., Libonati G.A., Gallina E., Fini-Storchi O., Giannini A., Urso C., Bondi R. Langerhans cells related to prognosis in patients with laryngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991; 117 (9): 1007–10. doi: 10.1001/archotol.1991.01870210079015.
9. Esteban F., Ruiz-Cabello F., Gonzalez-Moles M.A., Lopez-Gonzalez M.A., Funez R., Redondo M. Clinical significance of Langerhans cells in squamous cell carcinoma of the larynx. J Oncol. 2012; 2012: 753296. doi: 10.1155/2012/753296.
10. Maloth A., Dorankula S.P.R., Pasupula A.P., Thokala M.R., Mudana K., Ramavath R. A Comparative immunohistochemical analysis of Langerhans cells in oral mucosa, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. J Clin Diagn Res. 2015 Jul; 9 (7): ZC76–9. doi: 10.7860/JCDR/2015/14170.6235.

Поступила/Received 09.09.18

Принята в печать/Accepted 28.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бычков Вячеслав Алексеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: va.bych@gmail.com. SPIN-код: 6174-4896. AuthorID (РИНЦ): 627135. ResearcherID (WOS): C-8610-2012. Author ID (Scopus): 34970901200. ORCID: 0000-0003-2228-8335.

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код: 2620-1353. ResearcherID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 5720054694. ORCID: 0000-0001-6176-548.

Таширева Любовь Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lkaptsova@mail.ru. SPIN-код: 4371-5340. AuthorID (РИНЦ): 632803. ResearcherID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: endoscopy@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691. AuthorID (РИНЦ): 562287. ResearcherID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Чойнзон Евгений Лхамцуренович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730. AuthorID (РИНЦ): 550195. ResearcherID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319. AuthorID (РИНЦ): 86909. ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Томской области в рамках научного проекта № 18-415-703014\18.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Viacheslav A. Bychkov, PhD, Senior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: va.bych@gmail.com. ResearcherID (WOS): C-8610-2012. Author ID (Scopus): 34970901200. ORCID: 0000-0003-2228-8335.

Ludmila N. Bondar, MD, pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru. ResearcherID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 5720054694. ORCID: 0000-0001-6176-548.

Lubov A. Tashireva, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lkaptsova@mail.ru. ResearcherID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of the Department of Endoscopy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: endoscopy@oncology.tomsk.ru. ResearcherID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Evgeny L. Choyzonov, MD, DSc, Professor, Academician of RAS, Director of the Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. ResearcherID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Vladimir M. Perelmutter, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: pvm@ngs.ru. ResearcherID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 86909. ORCID ID: 0000-0002-7633-9620.

Funding

The reported research was funded by the Russian Foundation for Basic Research and the government of the Tomsk region of the Russian Federation, grant № 18-415-703014\18.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Поляков Л.М., Князев Р.А., Рябченко А.В., Трифонова Н.В., Котова М.В. Липопротеины высокой плотности плазмы крови как транспортная форма актиномицина Д. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 64–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-64-69.

For citation: Polyakov L.M., Knyazev R.A., Ryabchenko A.V., Trifonova N.V., Kotova M.V. High density lipoproteins of blood plasma as a transport form of actinomycin D. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 64–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-64-69.

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК ТРАНСПОРТНАЯ ФОРМА АКТИНОМИЦИНА Д

Л.М. Поляков, Р.А. Князев, А.В. Рябченко, Н.В. Трифонова, М.В. Котова

Научно-исследовательский институт биохимии ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, Россия
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2. E-mail: knjazev_roman@mail.ru

Аннотация

Введение. Разработка новых и высокоэффективных средств противоопухолевой терапии является одной из приоритетных задач фармакологии. В работе представлено одно из решений данной проблемы, связанное с разработкой транспортных форм противоопухолевых препаратов. **Цель исследования** – изучить способность различных фракций липопротеинов плазмы крови (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) взаимодействовать с актиномицином Д и показать роль ЛПВП как транспортной формы актиномицина Д в клетки организма. **Материал и методы.** Исследования выполнены с использованием немеченого и меченого тритием актиномицина Д, препаративного ультрацентрифугирования фракций липопротеинов плазмы крови крыс, хроматографии, а также в опытах *in vivo* с внутривенным введением комплексов ЛПВП с меченым актиномицином Д. **Результаты.** Показана важная роль ЛПВП в образовании комплексов с актиномицином Д по сравнению с ЛПНП и ЛПОНП. Получены основные физико-химические характеристики взаимодействия ЛПВП и аполипопротеина А-I с актиномицином Д. Константы ассоциации были порядка 10^5 M^{-1} , а число центров связывания для препарата составило 26 для ЛПВП и 12 для аполипопротеина А-I. В опытах *in vivo* с внутривенным введением крысам комплексов ЛПВП с меченым тритием актиномицином Д показано, что через 30 мин после введения наибольшая удельная радиоактивность была обнаружена в надпочечниках, затем в печени и почках. Вдвое меньшее содержание меченого препарата наблюдали в легких, жировой ткани, тимусе и селезенке. Слабое поглощение метки отмечено в ткани миокарда. **Заключение.** Полученные результаты позволяют считать реальной возможность использования ЛПВП в качестве транспортной формы актиномицина Д в клетки организма.

Ключевые слова: липопротеины плазмы крови, липопротеины высокой плотности, актиномицин Д, транспортные формы цитостатиков, флуоресценция.

HIGH DENSITY LIPOPROTEINS OF BLOOD PLASMA AS A TRANSPORT FORM OF ACTINOMYCIN D

L.M. Polyakov, R.A. Knyazev, A.V. Ryabchenko, N.V. Trifonova, M.V. Kotova

Institute of Biochemistry FRC FTM, Novosibirsk, Russia
2, Timakov Street, 630117-Novosibirsk, Russia. E-mail: knjazev_roman@mail.ru

Abstract

Introduction. The development of new and highly effective antitumor therapy is one of the priorities of pharmacology. The paper presents one of the solutions to the problem related to the development of transport forms of antitumor drugs. **The aim** of the study was to study the ability of various fractions of plasma lipoproteins (VLDLP, LDL, HDL) to interact with actinomycin D and show the role of HDL as a transport form of actinomycin D in the body cells. **Material and methods.** The studies were conducted using unlabeled and tritium-labeled actinomycin D, preparative ultracentrifugation of the rat plasma lipoprotein fractions, chromatography, and *in vivo* experiments with intravenous administration of HDL complexes with labeled actinomycin D. **Results.**

The important role of HDL in the formation of complexes with actinomycin D in comparison with LDL and LPA was shown. The basic physicochemical characteristics of the interaction of HDL and apolipoprotein A-I with actinomycin were obtained. The constants of the association were of the order of 10^5 M^{-1} , and the number of binding sites for the drug was 26 for HDL and 12 for apolipoprotein A-I. In vivo studies on rats, the highest radioactivity after intravenous injection of HDL complexes with tritium-labelled actinomycin D was observed in the adrenal glands, then in the liver and kidneys. The uptake of tritium-labelled actinomycin D was twice lower in the lungs, adipose tissue, thymus and spleen. The low uptake of the label was observed in the myocardial tissue. **Conclusion.** The results obtained demonstrate the feasibility of using HDL as a transport form of actinomycin D in body cells.

Key words: blood plasma lipoproteins, high density lipoproteins, actinomycin D, transport forms of cytostatics.

Одним из приоритетных направлений современной фармакологии является создание терапевтических комплексов лекарственных средств, позволяющих осуществлять адресную доставку препаратов к клеткам-мишеням. Поиск переносчиков лекарственных соединений с целью увеличения их терапевтической эффективности и снижения побочных эффектов продолжается и в настоящее время. Активно изучается возможность применения липопротеинов плазмы крови как наноразмерной транспортной системы [1, 2]. Следует отметить, что активно пролиферирующие опухолевые клетки имеют повышенную потребность в липидах как в структурных компонентах, поэтому отличаются большей способностью захватывать липопротеиновые частицы [3]. В литературе достаточно широко представлена попытка использования липопротеинов низкой плотности в качестве транспортных форм для цитостатиков [4–6], однако в ряде работ указывают на возможность использования для этих целей липопротеинов высокой плотности [7–9].

Целью исследования явилось изучение возможности использования липопротеинов высокой плотности плазмы крови в качестве транспортной формы актиномицина Д.

Материал и методы

В работе использовали меченный тритием актиномицин Д (^3H -Акмц-Д) со специфической активностью 4,1 Ки/ммоль («Амершам», Англия). К 100 мл плазмы крови крыс добавляли ~5 $\mu\text{л}$ ^3H -Акмц-Д (0,5 $\mu\text{Ки}$). После инкубирования (30 мин при 20 °С) поэтапное выделение отдельных фракций липопротеинов из плазмы проводили методом ультрацентрифугирования в растворах KBr в присутствии 3 мМ ЭДТА- Na_2 на центрифуге («OptimaL-90K, Beckman-Coulter», Австрия) с использованием ротора 70.1Ti. [10]. Получали три основные фракции липопротеинов: липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, $0,94 < d < 1,006 \text{ г/мл}$), липопротеины низкой плотности (ЛПНП, $1,006 < d < 1,063 \text{ г/мл}$), липопротеины высокой плотности (ЛПВП, $1,063 < d < 1,21 \text{ г/мл}$) и фракцию инфранатанта с плотностью более 1,21 г/мл. Полученные фракции анализировали на наличие ра-

диоактивности на жидкостном сцинтилляционном счетчике («Марк-II», США) в ЦКП НЦКЭМ.

После ультрацентрифугирования фракцию ЛПВП подвергали хроматографическому разделению на колонке (0,8×40 см, Сефадекс G-50, «Pharmacia», Швеция). Элюент: 5мМ трис-HCl буфер, pH 7,4, 0,15 М NaCl, не содержащий 6 М мочевины. Профиль элюции регистрировали на УФ-детекторе («LKB», Швеция) при длине волны 280 нм. Кроме того, элюат анализировали на наличие радиоактивности. Измерение концентрации белка проводили на спектрофотометре (Evolution 300, «Thermo Scientific», США) в ЦКП «Спектрометрические измерения» на базе НИИ биохимии ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск.

В опытах *in vivo* эксперименты проведены на самцах крыс Вистар, массой 180–220 г. Исследования выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Комплексы ЛПВП с меченым тритием актиномицином Д (0,5 мл, 0,5 $\mu\text{Ки}$) на 100 г массы тела вводили в хвостовую вену крысы. Через 30 мин после введения животных подвергали декапитации под эфирным наркозом. Тушки крыс перфузировали 0,15 М NaCl через аорту и v. porta. Радиоактивность измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике («Марк-II», США) в ЦКП НЦКЭМ. Величину радиоактивности органов и тканей рассчитывали в имп/мин на 1 мг ткани.

Расчет констант ассоциации комплексов ЛПВП-актиномицин Д осуществляли методом тушения триптофановой флуоресценции [11]. Измерения проводили на спектрофлуориметре RF-5301PC («Shimadzu», Япония) при длине волны возбуждения 285 нм и эмиссии в диапазоне от 300 до 600 нм. Рабочий раствор (1 мл) немеченого актиномицина Д («AppliChem», Германия) готовили из 10 мМ маточного раствора. Титрование проводили в термостатируемой кювете при температуре 20 °С с добавлением аликвот рабочего раствора (1 мМ) немеченого актиномицина Д (по 2 мкл) к 2 мл ЛПВП. Молекулярные массы ЛПВП и аполипопротеина А-I принимались за 300 кДа и 28 кДа соответственно.

Результаты и обсуждение

Добавление меченного тритием актиномицина Д к плазме крови крыс и последующее ультрацентрифугирование показали, что более половины содержания меченого препарата находилось в составе ЛП-фракций и 40,3 % приходилось на фракцию инфранатанта (рис. 1). Обращает на себя внимание, что среди ЛП-фракций основная часть метки была в составе фракции ЛПВП (48,8 %).

После ультрацентрифугирования фракция ЛПВП, содержащая меченый актиномицин Д, была подвергнута гель-хроматографии на сефадексе G-50 (рис. 2А). Пик радиоактивности препарата совпадал с объемом выхода фракции ЛПВП, хотя и отмечалось небольшое уменьшение удельной радиоактивности за счет сорбции меченного препарата гранулами сефедекса. Практически аналогичную хроматографическую картину мы получили после инкубации изолированной фракции ЛПВП с немеченым актиномицином Д. Наличие немеченого препарата в элюате оценивали методом его спектральной характеристики по максимуму поглощения при длине волны 440 нм. В результате хроматографического разделения пик поглощения при 440 нм полностью совпадал с объемом выхода фракции ЛПВП, что подтверждает возможность комплексообразования и, кроме того, указывает на сохранение устойчивости препарата в комплексе с частицами ЛПВП. Следует отметить, что процесс носил обратимый характер, поскольку введение в данную систему избыточного количества (10^{-6} – 10^{-7} М) немеченого актиномицина Д приводило к вытеснению метки из комплексов с ЛПВП (рис. 2Б).

Для количественной оценки взаимодействия ЛПВП-актиномицин Д нами были использованы данные спектров излучения (флуоресценции). Взаимодействие ЛПВП с немеченым актиномицином Д сопровождалось тушением флуоресценции триптофанилов (рис. 3). При этом форма спектров, их полуширина практически не изменялись. Наблюдался небольшой сдвиг в длинноволновую область спектра, что объясняется локальными конформационными перестройками белкового компонента ЛПВП после взаимодействия его с препаратом. Практически сходные кривые тушения флуоресценции мы получили после инкубации основного белкового компонента ЛПВП – аполипопротеина А-I с актиномицином Д. Следует отметить, что в обоих случаях наибольшее снижение флуоресценции в точке эквимоллярности составило около 80 %.

Изучение временной зависимости тушения флуоресценции при одномоментном добавлении насыщающих количеств актиномицина Д показало, что полное насыщение связывающих областей ЛПВП и аполипопротеина А-I наблюдалось через 30 мин взаимодействия. На основании результатов полученных кривых тушения флуоресценции

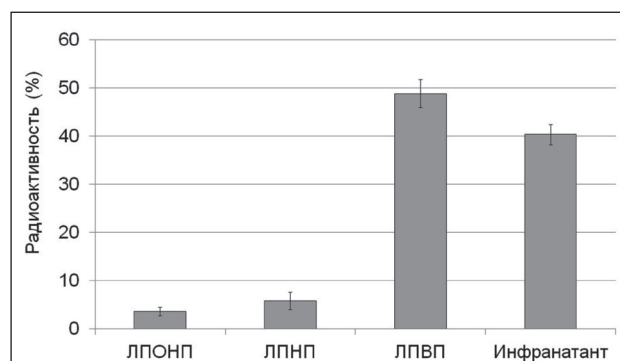


Рис. 1. Суммарное распределение радиоактивности (%) ^3H -актиномицина Д между фракциями ЛП плазмы крови крыс по результатам препаративного ультрацентрифугирования

и с учетом молекулярных масс были получены основные физико-химические характеристики взаимодействия ЛПВП и аполипопротеина А-I с актиномицином Д. Константы ассоциации были порядка 10^5 M^{-1} , а количество центров связывания для препарата составило 26 для ЛПВП и 12 для аполипопротеина А-I.

Полученные результаты свидетельствуют, что связывание характеризуется недостаточно высоким сходством, поэтому его не следует характеризовать как высокоспецифическое. Однако следует заметить, что в настоящее время имеются данные о реализации биологически активного эффекта комплексов аполипопротеина А-I со стероидными гормонами с константами ассоциации аналогичного порядка – 10^5 M^{-1} [12]. Основываясь на этом, можно предположить, что и в данном случае комплексы ЛПВП-актиномицин Д попадут в клетки-мишени, а невысокая специфичность образованных комплексов будет способствовать «освобождению» препарата внутри клетки и эффективной реализации его цитостатического эффекта.

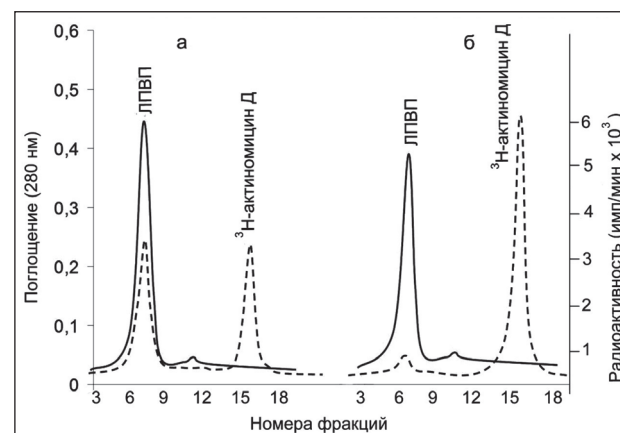


Рис. 2. Связывание меченного тритием актиномицина Д с фракцией ЛПВП плазмы крови крыс: А – ЛПВП + меченный тритием актиномицин Д; Б – ЛПВП + меченный тритием актиномицин Д в присутствии 1000-кратного избытка немеченого актиномицина Д. Колонка: сефадекс G-50 (0,8×40 см). Элюент: 5 мМ Трис-НСl, рН 7,4, 0,15 М NaCl, 5 мМ ЭДТА. Сплошная линия – поглощение белка при 280 нм; пунктирная линия – радиоактивность

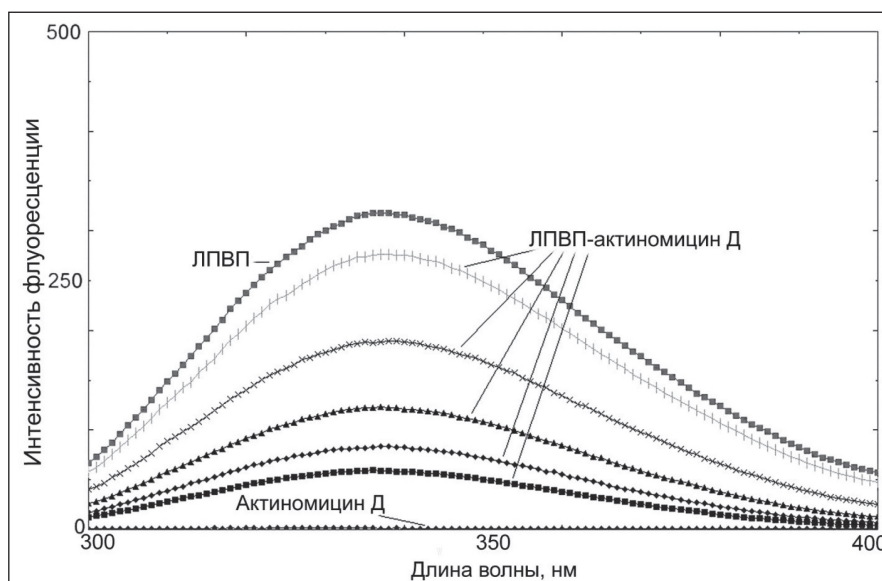


Рис. 3. Тушение триптофановой флуоресценции ЛПВП при добавлении актиномицина Д; 1 – ЛПВП; 2–6 – добавление аликвот актиномицина Д к ЛПВП; 7 – актиномицин Д

Доказательство возможности использования ЛПВП в качестве транспортной формы для доставки актиномицина Д в органы и ткани организма было продемонстрировано в опытах на животных. Для этого комплексы ЛПВП и меченного тритием актиномицина вводили в хвостовую вену крысы. Распределение радиоактивного препарата в органах и тканях крыс через 30 мин после введения приведено в таблице.

Оказалось, что через 30 мин после внутривенного введения меченого препарата в комплексе с ЛПВП наибольшая удельная радиоактивность была обнаружена в надпочечниках, затем – в печени и почках. Как минимум, вдвое меньшее поглощение меченого препарата наблюдали в легких, жировой ткани, тимусе и селезенке. Совсем слабое поглощение метки отмечено в ткани миокарда.

Обращает на себя внимание высокое накопление препарата надпочечниками. Этот факт вполне понятен, так как в стероидпродуцирующих органах крыс для синтеза стероидных гормонов используется холестерин сосудистого происхождения – эфиры холестерина ЛПВП [13, 14]. В пользу этого факта свидетельствуют также литературные дан-

ные о том, что связывание меченого хлордекона с ЛПВП обеспечивает его преимущественное накопление в стероидогенных клетках надпочечников и семенников – органов, наиболее подверженных токсическому воздействию чужеродных соединений [15].

Наличие высокой радиоактивности в печени, как уже отмечалось, объясняется ведущей ролью этого органа в метаболизме ЛПВП и переносимых ими различных лигандов, в частности эфиров холестерина [16]. Следует отметить достаточно высокий уровень меченого актиномицина в почках, что подтверждается работами, в которых показана важнейшая роль почек в катаболизме ЛПВП и апоА-I как основного структурообразующего компонента данной фракции [17]. У крыс, по литературным данным, 39 % всего пула апоА-I катаболизирует в почках [18].

Таким образом, в работе представлен анализ распределения меченого тритием актиномицина Д между основными фракциями липопротеинового спектра плазмы крови крыс. По результатам препаративного ультрацентрифугирования более половины общего содержания меченого актино-

Таблица

Поглощение меченного тритием актиномицина Д органами и тканями крыс через 30 мин после внутривенного введения в комплексе с ЛПВП (радиоактивность в имп/мин на 1 мг ткани)

Органы и ткани	Радиоактивность (имп/мин на 1 мг ткани)
Печень	40,8 ± 9,5
Сердце	9,6 ± 1,1
Селезенка	2,3 ± 0,7
Почки	26,3 ± 3,8
Надпочечники	47,5 ± 9,5
Тимус	6,4 ± 1,3
Жировая ткань	6,8 ± 1,1

Примечание: в группе 5 животных.

мицина Д находилось в составе ЛП-фракций и 40,3 % – во фракции инфранатанта. Среди ЛП-фракций основная часть метки была во фракции ЛПВП (48,8 %). Образование комплексов между частицами ЛПВП и меченым препаратом было подтверждено методом гель-хроматографии. Совпадение объёмов выхода фракции ЛПВП и актиномицина Д свидетельствовало о реальности образования таких комплексов. Комплексообразование было обратимым, поскольку введение в данную систему 500-кратного избытка немеченого препарата приводило к вытеснению радиоактивной метки из комплексов с ЛПВП. Получены основные физико-химические характеристики взаимодействия ЛПВП и аполипопротеина А-I с актиномицином Д. Константы ассоциации были порядка 10^5 M^{-1} , а количество центров связывания

для препарата составило 26 для ЛПВП и 12 для аполипопротеина А-I. Использование ЛПВП в качестве транспортной формы актиномицина Д в органы и ткани организма было продемонстрировано в опытах на животных с внутривенным введением комплексов ЛПВП с меченым актиномицином Д. Показано, что через 30 мин после введения меченого препарата в комплексе с ЛПВП наибольшая удельная радиоактивность была обнаружена в надпочечниках, затем в печени и почках. Как минимум, вдвое меньшее содержание меченого препарата наблюдали в легких, жировой ткани, тимусе и селезенке. Совсем слабое поглощение метки отмечено в ткани миокарда. Полученные результаты позволяют считать реальной возможность использования ЛПВП в качестве транспортной формы актиномицина Д в клетки организма.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lacko A.G., Nair M., Prokai L., McConathy W.J. Prospects and challenges of the development of lipoprotein-based formulations for anti-cancer drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007; 4 (6): 665–675. doi: 10.1517/17425247.4.6.665.
2. Glickson J.D., Lund-Katz S., Zhou R., Choi H., Chen I.W., Li H., Corbin I., Popov A.V., Cao W., Song L., Qi C., Marotta D., Nelson D.S., Chen J., Chance B., Zheng G. Lipoprotein nanoplateform for targeted delivery of diagnostic and therapeutic agents. *Mol Imaging.* 2008; 7 (2): 101–110.
3. Lenz M., Miehle W.P., Vahrenwald F., Bruchelt G., Schweizer P., Gierger R. Cholesterol based antineoplastic strategies. *Anticancer Res.* 1997; 17 (2A): 1143–1146.
4. Masquelier M., Tirzitis G., Peterson C.O., Palsson M., Amolins A., Plotniece M., Plotniece A., Makarova N., Vitols S.G. Plasma stability and cytotoxicity of lipophilic daunorubicin derivatives incorporated into low density lipoproteins. *Eur J Med Chem.* 2000; 35 (4): 429–438.
5. Nikanjam M., Gibbs A.R., Hunt C.A., Budinger T.F., Forte T.M. Synthetic nano-LDL with paclitaxel oleate as a targeted drug delivery vehicle for glioblastoma multiforme. *J Control Release.* 2007; 124 (3): 163–171. doi: 10.1016/j.jconrel.2007.09.007.
6. Teixeira R.S., Valduga C.J., Benvenuti L.A., Schreiber S., Maranhão R.C. Delivery of daunorubicin to cancer cells with decreased toxicity by association with a lipidic nanoemulsion that binds to LDL receptors. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Oct; 60 (10): 1287–95. doi: 10.1211/jpp.60.10.0004.
7. Kader A., Pater A. Loading anticancer drugs into HDL as well as LDL has little affect on properties of complexes and enhances cytotoxicity to human carcinoma cells. *J Control Release.* 2002; 80 (1–3): 29–44.
8. Mo Z.C., Ren K., Liu X., Tang Z.L., Yi G.H. A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Nov 15; 106 (Pt A): 132–147. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.030.
9. Yuan Y., Wen J., Tang J., Kan Q., Ackermann R., Olsen K., Schwendeman A. Synthetic high-density lipoproteins for delivery of 10-hydroxycamptothecin. *Int J Nanomedicine.* 2016; 11: 6229–6238. doi: 10.2147/IJN.S112835.

10. Hatch F.T., Lees R.S. Practical method for plasma lipoprotein analysis. *Adv. Lipid Res.* 1968; 6: 2–68.
11. Attalah N.A., Lata G.F. Steroid-protein interactions studied by fluorescence quenching. *Biochem Biophys Acta.* 1968; 168 (2): 321–333.
12. Панин Л.Е., Поляков Л.М., Усынин И.Ф., Суменкова Д.В., Князев Р.А. Влияние кортикостероидов в комплексе с аполипопротеином А-I на биосинтез белка в культуре гепатоцитов. Проблемы эндокринологии. 2009; 3: 45–47. [Panin L.E., Polyakov L.M., Usynin I.F., Sumenkova D.V., Knyazev R.A. Influence of corticosteroids in complex with apolipoprotein A-I on protein biosynthesis in hepatocyte culture. Problems of endocrinology. 2009; 3: 45–47. (in Russian)].
13. Azhar S., Nomoto A., Leers-Sucheta S., Reaven E. Simultaneous induction of an HDL receptor protein (SR-BI) and the selective uptake of HDL-cholesteryl esters in a physiologically relevant steroidogenic cell model. *J Lipid Res.* 1998; 39 (8): 1616–1628.
14. Azhar S., Reaven E. Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 195 (1–2): 1–26.
15. Soine P.J., Blanke R.V., Guzelian P.S., Schwartz C.C. Preferential binding of chlordecone to the protein and high density lipoprotein fractions of plasma from humans and other species. *J Toxicol Environ Health.* 1982; 9 (1): 107–118. doi: 10.1080/15287398209530146.
16. Fluiter K., Sattler W., De Beer M.C., Connell P.M., van der Westhuyzen D.R., van Berkel T.J. Scavenger receptor BI mediates the selective uptake of oxidized cholesterol esters by rat liver. *J Biol Chem.* 1999; 274 (13): 8893–8899.
17. Yang H., Fogo A.B., Kon V. Kidneys: key modulators of high-density lipoprotein levels and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 May; 25 (3): 174–9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000217.
18. Glass C.K., Pittman R.C., Keller G.A., Steinberg D. Tissue sites of degradation of apoprotein A-I in the rat. *J Biol Chem.* 1983; 258 (11): 7161–7167.

Поступила/Received 25.06.2018
Принята в печать/Accepted 15.10.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Поляков Лев Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Научно-исследовательский институт биохимии ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск, Россия). E-mail: plm@niibch.ru. SPIN-код: 4600-3258.

Князев Роман Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Научно-исследовательский институт биохимии ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск, Россия). E-mail: Knjazev_roman@mail.ru. SPIN-код: 7401-5637.

Рябенко Александр Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Научно-исследовательский институт биохимии ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск, Россия). E-mail: borrelia@mail.ru. SPIN-код: 7468-5413.

Трифоновна Наталья Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Научно-исследовательский институт биохимии ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск, Россия). E-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru. SPIN-код: 4718-7998.

Котова Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, Научно-исследовательский институт биохимии ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск, Россия). E-mail: zerokiri@mail.ru. SPIN-код: 3958-1142.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lev M. Polyakov, MD, Professor, Head of the Laboratory of Medical Biotechnology, Institute of Biochemistry FRC FTM (Novosibirsk, Russia). E-mail: plm@niibch.ru.

Roman A. Knyazev, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Institute of Biochemistry FRC FTM (Novosibirsk, Russia). E-mail: Knjazev_roman@mail.ru.

Alexandr V. Ryabchenko, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Institute of Biochemistry FRC FTM (Novosibirsk, Russia). E-mail: borrelia@mail.ru.

Nataliya V. Trifonova, Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Institute of Biochemistry FRC FTM (Novosibirsk, Russia). E-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru.

Mariya V. Kotova, Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Institute of Biochemistry FRC FTM (Novosibirsk, Russia). E-mail: zerokiri@mail.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Ибрагимова М.К., Чуруксаева О.Н., Бычков В.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Шpileва О.В., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Физический статус вируса папилломы человека в прогнозе рецидивирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-70-77.

For citation: Ibragimova M.K., Churuksaeva O.N., Bychkov V.A., Tsyganov M.M., Deryusheva I.V., Shpileva O.V., Kolomiets L.A., Litviakov N.V. Physical status of human papillomavirus in the prognosis of recurrence of low-grade and high-grade cervical intraepithelial lesions. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-70-77.

ФИЗИЧЕСКИЙ СТАТУС ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОГНОЗЕ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПАЗИЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**М.К. Ибрагимова^{1,2}, О.Н. Чуруксаева¹, В.А. Бычков^{1,2}, М.М. Цыганов^{1,2},
И.В. Дерюшева¹, О.В. Шpileва¹, Л.А. Коломиец^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,2}**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: imk1805@yandex.ru¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36. E-mail: imk1805@yandex.ru²

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия³

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru³

Аннотация

Обследовано 37 пациенток с LSIL (cervical intraepithelial neoplasia grade I), 131 с HSIL (cervical intraepithelial neoplasia grade II–III) и 150 женщин без патологических изменений слизистой шейки матки. Всем пациенткам проведено комплексное обследование, которое включало гинекологический осмотр, кольпоскопию, цитологическое и гистологическое исследования, молекулярно-генетический анализ – выявление и генотипирование вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), оценка вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и определение физического статуса ДНК ВПЧ-16 (n=208) методом Real-time PCR. Количество ВПЧ-инфицированных среди женщин без морфологических изменений шейки матки составило 50,7 %, среди пациенток с LSIL + HSIL – 78,5 %. При изучении частоты интегрированных форм вируса папилломы человека 16 генотипа при LSIL и HSIL установлено, что частота возникновения рецидивов при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях различной степени тяжести определяется физическим статусом ВПЧ-16. При сравнении распределения частот всех трех форм ВПЧ (эписомальной, смешанной и интегрированной) между больными с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести и без морфологических изменений шейки матки была определена статистическая значимость различий, равная $p=0,0002$.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, интегрированная и эписомальная формы ВПЧ, CIN, LSIL, HSIL, шейка матки, онкогенные вирусы, выживаемость, прогностический фактор, физический статус вируса.

PHYSICAL STATUS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN THE PROGNOSIS OF RECURRENCE OF LOW-GRADE AND-HIGH-GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS

M.K. Ibragimova^{1,2}, O.N. Churuksaeva¹, V.A. Bychkov^{1,2}, M.M. Tsyganov^{1,2},
I.V. Deryusheva¹, O.V. Shpileva¹, L.A. Kolomiets^{1,3}, N.V. Litviakov^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: imk1805@yandex.ru¹

Tomsk State University, Tomsk, Russia²

36, Lenina Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: imk1805@yandex.ru²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru³

Abstract

The study included 168 patients with precancerous cervical lesions 37 with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), 131 with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), and 150 women, who had not abnormal cervical cell changes. All patients underwent full colposcopy assessment, cytological/histological examination, molecular detection and genotyping of high-risk human papillomavirus. Viral load and physical status of HPV-16 DNA was evaluated in cases of mono-infection (n=208). The prevalence of virus-positive cases among the patients with LSIL/HSIL and healthy women was 78.5 and 50.7 %, respectively. The frequency of recurrence in patients with LSIL and HSIL was found to be determined by the physical status of HPV-16. A significant difference in episomal, mixed and integrated forms of HPV-16 between patients with LSIL/HSIL and patients without abnormal cervical cell changes was found (p=0.0002).

Key words: human papillomavirus, viral load, integrated and episomal forms of HPV, CIN, LSIL, HSIL, cervix, oncogenic viruses, survival, prognostic factor, physical status of the virus.

Введение

Установлено, что вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) является важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки [1]. Данный вирус является эпителиотропным и при проникновении в организм инфицирует базальный слой эпителия. При этом главной мишенью для воздействия онкогенных типов вируса является зона трансформации шейки матки. Как следствие инфицирования ВПЧ ВКР наблюдаются морфологические изменения эпителия шейки матки, что приводит к развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести – LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion, низкая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия) и HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion, высокая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия) с возможным последующим озлокачествлением [2].

По данным мировой литературы, в качестве стандартного показателя инфицирования вирусом применяется оценка вирусной нагрузки ВПЧ ВКР. Многократно показано, что клинически значимая вирусная нагрузка (>3 lg) статистически чаще наблюдается у больных с высокой степенью интраэпителиального повреждения плоского эпителия, по сравнению с пациентами с LSIL. Более того,

подобная закономерность прослеживается и при уже сформировавшейся злокачественной патологии шейки матки: у больных раком шейки матки (РШМ) статистически чаще наблюдается клинически значимая вирусная нагрузка, чем у пациентов с интраэпителиальной неоплазией [3]. Однако, согласно результатам собственных предыдущих исследований, вирусная нагрузка не может выступать в качестве прогностического фактора при раке шейки матки и с ее помощью нельзя прогнозировать безрецидивную выживаемость [4].

Другим показателем вирусной инфекции, который исследуется в настоящее время, является физический статус вируса. Согласно современным литературным данным, ВПЧ после проникновения в клетку может существовать в 3 различных функциональных состояниях: эписомальной (свободной) форме (вне хромосом клетки), интегрированной (встроенной) (встроена в геном клетки) и смешанной форме (одновременное наличие свободного и встроенного в ДНК клетки-хозяина вируса) [5]. Нами было показано, что физический статус является прогностическим фактором при РШМ и с помощью его определения можно прогнозировать исход у больных РШМ [4]. Для формирования групп риска и планирования агрессивности терапии прогноз возникновения рецидивов важен не только при опухолевых заболеваниях шейки

матки, но и при интраэпителиальной неоплазии. Мы предположили, что физический статус ВПЧ, так же как и при РШМ, будет иметь прогностическую значимость и при LSIL и HSIL.

Целью исследования явилось изучение частоты инфицирования ВПЧ при предопухоловых патологиях шейки матки и прогностической значимости вирусной нагрузки и физического статуса вируса 16 типа в отношении возникновения рецидивов интраэпителиальных неоплазий.

Материал и методы

В исследовании проанализированы данные 318 жительниц Томской области в возрасте от 19 до 83 лет, проходивших обследование и лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. В соответствии с Хельсинкской декларацией (1964 г., с поправками, внесенными в 1975 и 1983 гг.) все больные подписывали информированное согласие на исследование. Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала и наружной части шейки матки. В зависимости от морфологических изменений шейки матки все пациентки были распределены на следующие группы: 150 женщин, не имеющих морфологических изменений шейки матки (средний возраст – $32,8 \pm 0,4$ года), и 168 пациенток с диспластическими изменениями шейки матки различной степени тяжести (средний возраст – $39,1 \pm 0,5$ года), в том числе 37 – с LSIL (cervical intraepithelial neoplasia grade I) и 131 больная – с HSIL (cervical intraepithelial neoplasia grade II–III).

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, которое включало гинекологический осмотр, кольпоскопию, проведение цитологического и гистологического исследований для последующей верификации диагноза. Далее было проведено вирусологическое исследование, включающее выявление и типирование ДНК вируса папилломы человека. После генотипирования ДНК ВПЧ была выделена группа с носительством моноинфекции ВПЧ-16 генотипа ($n=132$), включающая 76 пациенток без морфологических изменений шейки матки, 20 – с LSIL и 112 – с HSIL. Для последней группы больных было проведено определение физического статуса ДНК ВПЧ 16 типа.

Качественное и количественное определение ДНК ВПЧ было проведено при помощи метода Real-Time PCR (RotorGene 6000, «Corbett Research») с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» («АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL»). Значение вирусной нагрузки рассчитывалось в геномных эквивалентах ДНК ВПЧ/10⁵ клеток, порог релевантного количества вируса принимался равным 3 lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток

в соскобе. Значение <3 lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток считали как клинически малозначимую (низкую) вирусную нагрузку, значение >3 lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток – как клинически значимую (высокую) вирусную нагрузку. Аналогично было проведено определение физического статуса ДНК ВПЧ 16 типа. Определение функционального состояния ВПЧ-16 было проведено следующим образом: выявление области Е6 при отсутствии области Е1/Е2 расценивалось как интеграция вируса в ДНК человека, выявление области Е6 при наличии области Е1/Е2 интерпретировалось как смешанная форма (частичная интеграция) вируса в ДНК человека, отсутствие области Е6 при наличии области Е1/Е2 – как эписомальная форма вируса.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием критерия Фишера для оценки статистической значимости различий в распределении частот качественных признаков между группами, калькулятор (<http://vassarstats.net/fisher2x3.html>) использован для таблицы 2×3 (тест χ^2). Для оценки влияния внутриклеточного статуса ВПЧ-16, вирусной нагрузки и тяжести дисплазии на частоту рецидивирования применяли лог-ранговый критерий, для построения прогностической модели развития рецидивов использовали критерий Кокса.

Результаты

Общая инфицированность ВПЧ ВКР среди пациенток без морфологических изменений шейки матки составила 50,7 % (76/150); в группе пациенток с LSIL и HSIL – 78,5 % ((20 и 112)/168, соответственно), ($p=1,4 \times 10^7$, OR (95 CI %) = 3,50 (2,19–5,81) по сравнению с группой обследованных без морфологических изменений шейки матки. Анализ частоты встречаемости различных типов ВПЧ ВКР показал, что в Томской области ВПЧ-16 встречается в 65,8 % (50/76) случаев среди женщин без морфологических изменений шейки матки и в 79,5 % (105/132) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести (($p=0,03$, OR (95 CI %) = 2,00 (1,07–3,82) по сравнению с пациентками без морфологических изменений шейки матки. Полученные по инфицированности ВПЧ-16 генотипа данные согласуются с мировыми литературными и ранее полученными собственными результатами по распространенности данного типа вируса в Томском регионе [6, 7]. Однако наряду с очевидным превалированием ВПЧ-16 типа в Томской области выявлены некоторые особенности в частоте встречаемости других типов ВПЧ. Так, 2 и 3-е место занимают ВПЧ 33 и 31 типа (11,9 и 10,4 % соответственно) (табл. 1). Согласно литературным данным, в большинстве регионов мира 18 тип исследуемого вируса занимает по распространению вторую позицию, тогда как среди пациенток, живущих в Томской области, данный тип вируса по ча-

Таблица 1

Распределение частот генотипов ВПЧ в сравниваемых группах

Типы ВПЧ ВКР	Количество и частота носителей среди ВПЧ+ пациенток без морфологических изменений шейки матки (n=76)	Количество и частота носителей среди ВПЧ+ пациенток с LSIL и HSIL (CIN I–III) (n=132)
ВПЧ 16	50 (65,8 %)	105 (79,5 %)
ВПЧ 33	8 (10,5 %)	25 (18,9 %)
ВПЧ 31	7 (9,2 %)	9 (6,8 %)
ВПЧ 18	9 (11,8 %)	16 (12,1 %)
ВПЧ 56	9 (11,8 %)	18 (13,6 %)
ВПЧ 52	2 (2,6 %)	11 (8,3 %)
ВПЧ 39	5 (6,6 %)	6 (4,6 %)
ВПЧ 51	6 (7,9 %)	10 (7,6 %)
ВПЧ 35	3 (3,9 %)	6 (4,6 %)
ВПЧ 45	3 (3,9 %)	9 (6,8 %)
ВПЧ 58	1 (1,3 %)	12 (9,1 %)
ВПЧ 59	0 (0 %)	9 (6,8 %)

Примечание: частота встречаемости каждого типа ВПЧ рассчитывалась от общего количества ВПЧ+ пациенток в группе.

Таблица 2

Вирусная нагрузка у женщин с различными морфологическими состояниями шейки матки

ВПЧ+ пациентки (n=208)	Низкая вирусная нагрузка (клинически малозначимая)	Высокая вирусная нагрузка (клинически значимая)	p-level	RR (95 % CI) – RiskRatio
Без морфологических изменений шейки матки (n=76)	60 (78,7 %)	16 (21,3 %)		
LSIL (n=20)	13 (65,0 %)	7 (35,0 %)	$p_1=0,16$	1,66 (0,79–3,48)
HSIL (n=112)	39 (34,8 %)	73 (65,2 %)	$p_1=1,55 \times 10^{-9}$ $p_2=0,01$	3,1 (1,96–4,88) 1,86 (1,01–3,44)
LSIL + HSIL (CIN I–III) (n=132)	52 (39,4 %)	80 (60,6 %)	$p_1=2,04 \times 10^{-8}$	2,88 (1,82–4,55)

Примечания: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с группой пациенток без морфологических изменений шейки матки, p_2 – с группой LSIL.

стоте встречаемости находится только на 4-м месте [7]. Тем не менее нельзя говорить об уникальности распределения ВПЧ ВКР в исследуемой выборке пациенток, так как опубликованы данные о смене преобладающих типов ВПЧ. Например, в Читинской области при проведении вирусологического исследования по определению наличия ВПЧ ВКР среди 200 пациенток, обратившихся в поликлинику, у 85 (42,5 %) было подтверждено наличие ВПЧ ВКР, однако по частоте встречаемости типы вируса папилломы расположились следующим образом: ВПЧ-16 – 17,7 %, ВПЧ-56 – 16,3 %, ВПЧ-39 – 13,6 %, ВПЧ-31 – 10,9 %, остальные типы ВПЧ встречались менее чем в 8 % случаев [8]. Помимо отчетливого лидирования ВПЧ-16 типа среди всех обследованных пациенток, не было установлено существенных различий по частотам распределения генотипов остальных типов ВПЧ в группах пациенток без морфологических изменений шейки матки и женщин с LSIL и HSIL (табл. 1).

При определении концентрации ДНК вируса в исследуемых образцах (вирусной нагрузки) было выявлено, что количество пациенток с показателем клинически малозначимой вирусной нагрузки, для которой установлена слабая связь с риском

развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки [9, 10], в группе женщин без морфологических изменений шейки матки составило 78,7 %; в группе больных LSIL + HSIL – 32,5 %. При этом показатель клинически значимой вирусной нагрузки, для которого установлен высокий уровень корреляции с риском возникновения CIN и РШМ, у женщин без морфологических изменений шейки матки составил 21,3 %; в группе больных LSIL и HSIL – 67,4 % ($p=6,1 \times 10^{-11}$ по сравнению с женщинами без морфологических изменений) (табл. 2).

В группе ВПЧ-16-позитивных пациенток по мере изменения морфологической перестройки эпителия шейки матки – от пациенток без морфологических изменений эпителия шейки матки к пациенткам с диагнозом HSIL – увеличивалась частота встречаемости интегрированных и смешанных форм ВПЧ, тогда как частота эписомальных форм ВПЧ снижалась по аналогичному принципу. Сравнение частоты всех трех форм ВПЧ между пациентками без морфологических изменений шейки матки и больными с диагнозом LSIL и HSIL выявило значимость различий по критерию χ^2 ($p=0,0002$) (рис. 1А). При этом анализ распределения частот

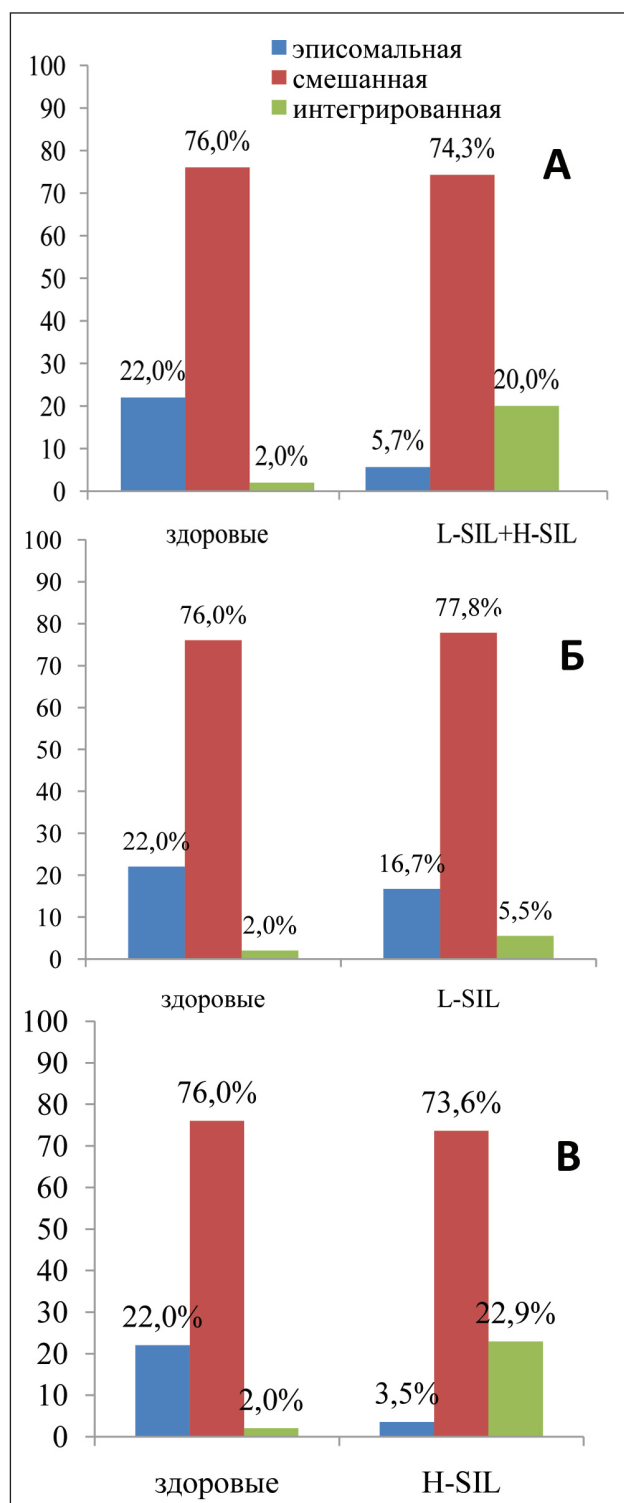


Рис. 1. Распределение частот различных форм ВПЧ-16 в группах наблюдения

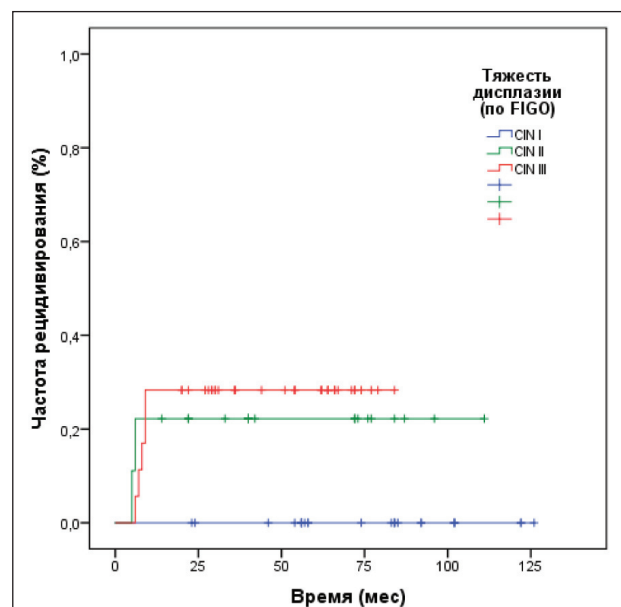


Рис. 2. Частота рецидивирования интраэпителиальной неоплазии в зависимости от степени тяжести неоплазии ($p=0,021$). Примечание: значимость при парном сравнении: I/II $p=0,013$, II/III $p=0,759$, I/III $p=0,004$

всех трех форм ВПЧ между больными с LSIL и пациентками без морфологических изменений шейки матки не показал значимых различий (рис. 1Б), и, напротив, при сравнении распределения частот всех трех форм ВПЧ между больными с HSIL и пациентками без морфологических изменений шейки матки была выявлена значимость различий на уровне $p<0,0001$ (рис. 1Б). Аналогично, сравнение распределения частот всех трех форм ВПЧ между группой больных LSIL + HSIL и пациентками без морфологических изменений шейки матки показало статистическую значимость различий на уровне $p=0,003$ (данные не представлены).

Последним этапом работы было проведение анализа риска возникновения рецидивов при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях различной степени тяжести в зависимости от степени дисплазии и изученных вирусологических показателей (вирусной нагрузки и физического статуса вируса). Было проанализировано влияние на частоту рецидивирования следующих показателей: степени тяжести дисплазии, внутриклеточного статуса ВПЧ (физический статус) и вирусной нагрузки. Статистический анализ (log rank test) показал, что среди ВПЧ-16-позитивных пациенток частота рецидивирования зависит от степени тяжести дисплазии ($p=0,021$) (рис. 2) и от формы интеграции вируса ($p=0,000$) (рис. 3). При этом было установлено отсутствие влияния клинически значимой вирусной нагрузки на частоту возникновения рецидивов в группе пациенток с CIN I–III ($p=0,128$) (рис. 4). В этой связи было построено уравнение регрессии Кокса, позволяющее создать прогностическую модель возникновения

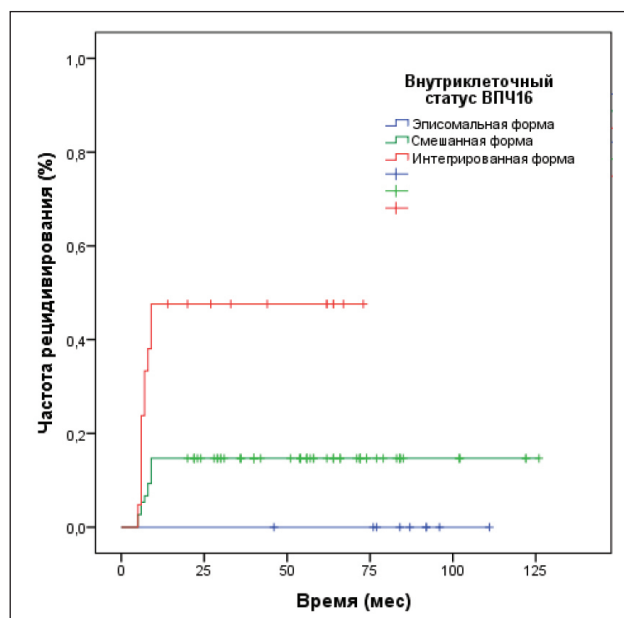


Рис. 3. Частота рецидивирования интраэпителиальной неоплазии в зависимости от внутриклеточного статуса ВПЧ ($p=0,000$). Примечание: значимость при парном сравнении: Э/С $p=0,232$, С/И $p=0,001$, Э/И $p=0,017$

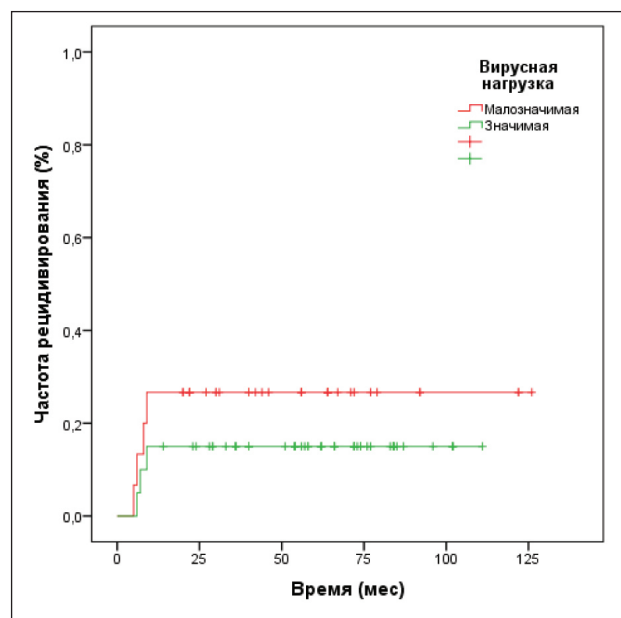


Рис. 4. Частота рецидивирования интраэпителиальной неоплазии в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ ($p=0,128$)

рецидивов у ВПЧ-положительных пациенток, которое учитывало оба статистически значимых показателя в качестве переменных. Однако при анализе по критерию Кокса выявлено, что значимый вклад в частоту рецидивирования вносит только статус ВПЧ ($p=0,006$), в то время как влияние степени дисплазии оказалось незначимым ($p=0,126$). Таким образом, данные логистической регрессии свидетельствуют о том, что для определения риска рецидивирования, наряду с тяжестью дисплазии, имеет значение физический статус ВПЧ-16. Вероятность возникновения рецидива определяется логистической функцией по следующей формуле:

$$f(y)=1/(1+e^{-(y)}), y=0,594 \times (a_1)+1,196 \times (a_2),$$

где a_1 – степень дисплазии; a_2 – физический статус ВПЧ.

Обсуждение

Ввиду высокой степени спонтанной элиминации ВПЧ [13] даже подтвержденное инфицирование вирусом высокого онкогенного риска не позволяет прогнозировать вероятность развития и рецидивирования предопухолевых патологий, поэтому крайне важно учитывать другие показатели ВПЧ-инфекции, которые коррелируют с тяжестью патологического процесса и позволяют персонализированно оценивать риск злокачественной трансформации. Согласно литературным данным, важным показателем онкогенности вируса является концентрация ДНК вируса. Установлено, что клинически значимая вирусная нагрузка при различных патологиях шейки матки является фактором риска развития дисплазии тяжелой степени и РШМ [11].

Анализ полученных нами результатов позволяет предположить, что вирусная нагрузка может быть использована для оценки риска развития дисплазии тяжелой степени, однако в настоящий момент это доказано только для ВПЧ-16 типа [12]. Нельзя опровергнуть тот факт, что для каждой женщины в течение жизни достаточно высока вероятность оказаться в группе носительниц ВПЧ-инфекции [14]. Инфицирование ВПЧ реализуется в цервикальные неоплазии в течение 6 мес. Трансформация персистирующей инфекции в злокачественное новообразование через ряд промежуточных этапов обычно занимает от 10 до 20 лет, но редко может развиваться и за 1–2 года, в данном случае большое значение имеет вероятность быстрой элиминации вируса, и, как правило, в 90 % случаев ВПЧ-инфекция в течение нескольких месяцев может быть самопроизвольно элиминирована из организма носителя [13]. Однако вероятность и скорость элиминации вируса из клетки-хозяина определяется совокупностью многих факторов. Особую роль при этом играет функциональное состояние ВПЧ, т.е. нахождение его в эписомальной, интегрированной или смешанной формах. Встраивание ДНК вируса в ДНК клетки-хозяина является ключевым событием в опухолевой трансформации эпителиальных клеток. Более того, предполагается, что риск рецидива увеличивается за счет пролиферативных процессов, геномной нестабильности и мутаций в инфицированной клетке, вызванных встроенной (интегрированной) в ДНК клетки-хозяина формой ВПЧ [15, 16].

Заключение

Показана значимая связь смешанной и интегрированной форм вируса 16 типа с риском развития рецидивов интраэпителиальной неоплазии. По-видимому, удаление очага CIN в процессе лечения не позволяет полностью элиминировать интегрированные формы вируса из окружающих

очаг CIN тканей, и это приводит к возникновению новых очагов неоплазий. Наши данные свидетельствуют о том, что у больных CIN со смешанной и интегрированной формой вируса необходим контроль инфицированности и физического статуса в процессе лечения и, возможно, проведение дополнительного противовирусного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. Expert Opin Pharmacother. 2011 Oct; 12 (14): 2189–204. doi: 10.1517/14656566.2011.596527.
2. Apgar B.S., Zoschnick L., Wright T.C.Jr. The 2001 Bethesda System terminology. Am Fam Physician. 2003 Nov 15; 68 (10): 1992–8.
3. Bruni L., Diaz M., Castellsagué M., Ferrer E., Bosch F.X., de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010 Dec 15; 202 (12): 1789–99. doi: 10.1086/657321.
4. Ibragimova M., Tsyganov M., Shpileva O., Churuxsaeva O., Bychkov V., Kolomiets L., Litviakov N. HPV status and its genomic integration affect survival of patients with cervical cancer. Neoplasma. 2018 Mar 14; 65 (3): 441–448. doi: 10.4149/neo.2018.170414N277.
5. Jiang M., Baseman J.G., Koutsky L.A., Feng Q., Mao C., Kiviat N.B., Xi L.F. Sequence variation of human papillomavirus type 16 and measurement of viral integration by quantitative PCR. J Clin Microbiol. 2009 Mar; 47 (3): 521–6. doi: 10.1128/JCM.02115-08.
6. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шpileва О.В., Уразова Л.Н., Родичева Н.С. Особенности распространения различных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске. Сибирский онкологический журнал. 2012; 3: 41–45. [Kolomiets L.A., Churuxsaeva O.N., Shpileva O.V., Urazova L.N., Rodicheva N.S. Prevalence of various human papillomavirus (hpv) types in patients with cervical intraepithelial neoplasia (cin) and cervical cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2012; 3: 41–45. (in Russian)].
7. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New Eng J Med. 2003; 348 (6): 518–527.
8. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В., Шемякина К.Н., Плетнева В.А., Самбуева Н.Б., Мальцева Е.Е. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 97–105. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V., Shemyakina K.N., Pletneva V.A., Sambueva N.B., Maltseva E.E. The effectiveness and acceptability of screening for human papillomavirus in self and medical sampling of vaginal discharge. Obstetrics and Gynecology. 2017; 2: 97–105. (in Russian)]. doi: 10.18565/aig.2017.2.97-105.
9. Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. BMJ. 2009 Jul 28; 339: b2968. doi: 10.1136/bmj.b2968.
10. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. Практическая онкология. 2010; 11 (2): 66–73. [Novik V.I. Screening for cervical cancer. Practical oncology. 2010; 11 (2): 66–73. (in Russian)].
11. Peirson L., Fitzpatrick-Lewis D., Ciliska D., Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2013 May 24; 2: 35. doi: 10.1186/2046-4053-2-35.
12. Clavel C., Masure M., Bory J.-P., Putaud I., Mangeonjean C., Lorenzato M., Nazeyrollas P., Gabriel R., Quereux C., Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001 Jun 15; 84 (12): 1616–23. doi: 10.1054/bjoc.2001.1845.
13. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecol Oncol. 2010 May; 117 (2 Suppl): S5–10. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.024.
14. Андосова Л.Д., Контрощикова К.Н., Качалина О.В. Современные представления о роли вируса папилломы человека в генезе цервикального рака (обзор). Медицинский альманах. 2011; 18 (5): 116–120. [Andosova L.D., Kontorshikova K.N., Kachalina O.V. The present ideas about the role of infectious warts virus of a human being in the genesis of cervical cancer. Medical Almanach. 2011; 18 (5): 116–120. (in Russian)].
15. Vink M.A., Bogaards J.A., van Kemenade F.J., de Melker H.E., Meijer C.J.L.M., Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. Am J Epidemiol. 2013 Oct 1; 178 (7): 1161–9. doi: 10.1093/aje/kwt077.
16. Hu Z., Zhu D., Wang W., Li W., Jia W., Zeng X., Ding W., Yu L., Wang X., Wang L., Shen H., Zhang C., Liu H., Liu X., Zhao Y., Fang X., Li S., Chen W., Tang T., Fu A., Wang Z., Chen G., Gao Q., Li S., Xi L., Wang C., Liao S., Ma X., Wu P., Li K., Wang S., Zhou J., Wang J., Xu X., Wang H., Ma D. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. Nat Genet. 2015 Feb; 47 (2): 158–63. doi: 10.1038/ng.3178.

Поступила/Received 19.10.18

Принята в печать/Accepted 07.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ибрагимова Марина Константиновна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-код: 2340-1628. AuthorID (РИНЦ): 637822. ResearcherID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: churuxsaevaon@mail.ru. SPIN-код: 4769-0636. AuthorID (РИНЦ): 557906. ResearcherID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

Бычков Вячеслав Алексеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: va.bychk@gmail.com. SPIN-код: 6174-4896. AuthorID (РИНЦ): 627135. ResearcherID (WOS): C-8610-2012. Author ID (Scopus): 34970901200. ORCID: 0000-0003-2228-8335.

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-код: 1253-0240. AuthorID (РИНЦ): 730156. ResearcherID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Дерюшева Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Россия). E-mail: Irkin_097@mail.ru. SPIN-код: 5560-6131. AuthorID (РИНЦ): 881749. ResearcherID (WOS): Q-5607-2017. Author ID (Scopus): 57194535404. ORCID: 0000-0002-9568-3371.

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lela2009@sibmail.com. SPIN-код: 1441-0681. AuthorID (РИНЦ): 780619. ResearcherID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146. AuthorID (РИНЦ): 347966. ResearcherID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181. AuthorID (РИНЦ): 183820. ResearcherID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Томской области в рамках научного проекта № 18-44-703004 «Физический статус вируса папилломы человека и прогрессия цервикальной интраэпителиальной неоплазии».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina K. Ibragimova, Junior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: imk1805@yandex.ru. ResearcherID (WOS): C-8609-2012. Author ID (Scopus): 57130579200. ORCID: 0000-0001-8815-2786.

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: churuksaevaon@mail.ru. ResearcherID (WOS): C-8601-2012. Author ID (Scopus): 6504391579. ORCID: 0000-0003-3439-8830.

Vyacheslav A. Bychkov, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: va.bych@gmail.com. ResearcherID (WOS): C-8610-2012. Author ID (Scopus): 34970901200. ORCID: 0000-0003-2228-8335.

Matvey M. Tsyganov, PhD, Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. ResearcherID (WOS): A-7212-2014. Author ID (Scopus): 55366377400. ORCID: 0000-0001-7419-4512.

Irina V. Deryusheva, Junior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Irkin_097@mail.ru. ResearcherID (WOS): Q-5607-2017. Author ID (Scopus): 57194535404. ORCID: 0000-0002-9568-3371.

Olga V. Shpileva, MD, Junior Researcher, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lela2009@sibmail.com. ResearcherID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. ResearcherID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Nikolay V. Litviakov, DSc, Head of the Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. ResearcherID (WOS): C-3263-2012. Author ID (Scopus): 6506850698. ORCID: 0000-0002-0714-8927.

Funding

The research was carried out with the support of RFFR grant 18-44-703004.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Садыкова А.А., Новицкий В.В.* Карбонилирование белков как возможный способ модуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 78–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-78-83.

For citation: *Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Sadykova A.A., Novitsky V.V.* Protein carbonylation as a possible way to modulate breast cancer cell proliferation. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 78–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-78-83.

КАРБОНИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая, А.А. Садыкова, В.В. Новицкий

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия
Россия, г. Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2. E-mail: shaxristova@yandex.ru

Аннотация

Введение. Нерешенная проблема растущей онкологической заболеваемости и смертности в мире ставит задачу разработки новых методических подходов в понимании молекулярных механизмов опухолевого роста, ассоциированного с дисбалансом редокс-регуляции внутриклеточных систем. **Цель исследования** – установить роль карбонилирования редокс-белков в регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы при модуляции редокс-статуса. **Материал и методы.** В интактных клетках аденокарциномы молочной железы и культивируемых при модуляции редокс-статуса с использованием 5 мМ N-этилмалеимида (блокатор SH-групп белков и пептидов) и 5 мМ 1,4-дителиозитрита (протектор тиоловых групп) определяли содержание тиоредоксина и его карбонилированной формы методом вестерн-блоттинга; активность тиоредоксинредуктазы и концентрацию карбонильных производных белков определяли спектрофотометрическим методом; распределение клеток по фазам клеточного цикла оценивали методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** При действии N-этилмалеимида остановка пролиферации опухолевых клеток в S фазе была связана с окислительной модификацией белков, в том числе карбонилированием тиоредоксина. Остановка клеточного цикла в G₀/G₁ фазах при культивировании клеток линии MCF-7 в присутствии 1,4-дителиозитрита сопровождалась увеличением содержания восстановленных форм тиоредоксина и глутатиона. **Заключение.** Редокс-зависимая модуляция пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы осуществляется при участии системы тиоредоксина и окислительной модификации белков. Исследования в области редокс-регуляции представляются перспективными для поиска новых молекулярных мишеней опухолевой трансформации клеток молочной железы.

Ключевые слова: окислительная модификация белков, карбонилированный тиоредоксин, аденокарцинома молочной железы, пролиферация, окислительный стресс, редокс-регуляция, внутриклеточные процессы.

PROTEIN CARBONYLATION AS A POSSIBLE WAY TO MODULATE BREAST CANCER CELL PROLIFERATION

E.V. Shakhristova, E.A. Stepovaya, A.A. Sadykova, V.V. Novitsky

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: shaxristova@yandex.ru

Abstract

Introduction. High rates of cancer incidence and mortality worldwide dictate the necessity of developing new methodological approaches in understanding the molecular mechanisms of cancer progression associated with intracellular redox regulation imbalance. **The objective of the study** was to evaluate the role of protein

carbonylation in regulating breast cancer cell proliferation under redox status modulation. **Materials and Methods.** In the intact breast cancer cells and in the cells cultured under redox status modulation using 5mM N-ethylmaleimide (an –SH group blocker) and 5 Mm 1,4-dithioerythritol (a thiol group protector), the concentration of thioredoxin and its carbonylated form was measured using Western blot analysis. The activity of thioredoxin reductase and the level of protein carbonyl derivatives were determined using spectrophotometry. Cell cycle phase distribution was evaluated by flow cytometry. **Results and Discussion.** Under the effect of N-ethylmaleimide, cell cycle arrest in the S-phase was confirmed by oxidative modification of proteins, including thioredoxin carbonylation. When culturing MCF-7 cells in the presence of 1,4-dithioerythritol, cell cycle arrest in the G₀/G₁ phases was associated with a rise in the concentrations of reduced thioredoxin and glutathione forms. **Conclusion.** The thioredoxin system and oxidative modification of proteins are involved in redox-dependent modulation of breast cancer cell proliferation. Studies in the area of redox proteomics offer great potential to seek molecular targets of malignant transformation of breast cells.

Key words: oxidative modification of proteins, carbonylated thioredoxin, breast denocarcinoma, proliferation, oxidative stress, redox regulation, intracellular processes.

Введение

В большинстве стран мира, в том числе и в России, проблема онкологической заболеваемости и смертности остается нерешенной. По данным Росстата, в последние годы выросло количество случаев впервые выявленных злокачественных новообразований, при этом в женской популяции лидирует рак молочной железы [1]. В этой ситуации осознается все большая необходимость исследования механизмов опухолевой прогрессии, связанной с развитием окислительного стресса (ОС), сопровождающегося изменением редокс-статуса клеток [2–5].

Редокс-регуляцию внутриклеточных процессов осуществляют системы глутатиона, тиоредоксина, глутаредоксина, функционирование которых приводит к снижению уровня активных форм кислорода (АФК), изменению активности факторов транскрипции и экспрессии ряда генов в ответ на модуляцию редокс-статуса клеток [6–10]. Необходимость ограничения продукции АФК в опухолевых клетках обусловлена их высокой реакционной способностью, приводящей к повреждению макромолекул, в частности белков, участвующих в регуляции пролиферации и программированной клеточной гибели. В поддержании редокс-статуса клеток преимущественная роль принадлежит глутатиону, поскольку этот пептид не только непосредственно участвует в обрыве цепных реакций свободно-радикального окисления, являясь коферментом ряда ферментов антиоксидантной защиты, более того, он необходим для функционирования глутаредоксина, составляя с этим редокс-белком единую систему [11, 12]. Глутатион способствует восстановлению окисленной формы тиоредоксина – низкомолекулярного редокс-протеина, выступающего кофактором ферментов, осуществляющих синтез дезоксирибонуклеотидов, репарацию ДНК, и способного сохранять дитиол/дисульфидную структуру белков – ключевых участников пролиферации клеток в условиях редокс-модуляции функционирования внутриклеточных систем [10–12].

Разработка новых методических подходов в понимании молекулярных и клеточных механизмов

опухолевого роста, ассоциированного с дисбалансом в редокс-регуляции внутриклеточных систем, является актуальной задачей трансляционной медицины.

Цель исследования – установить роль карбонилирования редокс-белков в регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы при модуляции редокс-статуса с использованием блокатора и протектора SH-групп белков и пептидов N-этилмалеимида и 1,4-дитиоэритритола.

Материал и методы

В исследовании была использована культура клеток линии MCF-7 (эпителиоподобная аденокарцинома молочной железы человека), полученная из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии Российской академии наук (г. Санкт-Петербург). Опухолевые клетки линии MCF-7 культивировали адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей 90 % ЕМЕМ («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной телячьей сыворотки («Invitrogen», США), 1 % заменимых аминокислот («ПанЭко», Россия), 10 мкг/мл бычьего инсулина («ПанЭко», Россия), 0,3 мг/мл L-глутамина («ПанЭко», Россия) и 100 мкг/мл гентамицина («ICN», США). Жизнеспособность клеток оценивали микроскопическим методом с трипановым синим («Serva», США). Редокс-статус клеток аденокарциномы молочной железы модулировали с помощью N-этилмалеимида (NEM) («Sigma Aldrich», США), необратимо связывающего SH-группы белков и пептидов, в конечной концентрации 5 мМ [13] и 1,4-дитиоэритритола (DTE) («Sigma Aldrich», США), протектора тиоловых групп протеинов и пептидов, в конечной концентрации 5 мМ [14].

Методом вестерн-блоттинга по протоколу фирмы-производителя с использованием моноклональных антител определяли внутриклеточное содержание тиоредоксина («Thermo Scientific», США) и его карбонилированной формы [15] с использованием 2,4-динитрофенилгидразина и антител, связывающихся с 2,4-динитрофенолом («Sigma-Aldrich», США). Расчет содержания ис-

следуемых форм белка проводили относительно концентрации референсного протеина β -актина. Активность тиоредоксинредуктазы (КФ 1.8.1.9) определяли спектрофотометрическим методом, основанным на способности фермента катализировать НАДФН-зависимое восстановление дисульфидных связей субстратов, реагирующих с 5,5-дитиобис-2-нитробензойной кислотой, образуя тио-2-нитробензойную кислоту, раствор которой имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм [16]. Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию красителя Ку-масси голубого G-250 с остатками аргинина и лизина белковых молекул [17]. Интенсивность необратимой окислительной модификации протеинов в клетках линии MCF-7 определяли по содержанию карбонильных производных белков методом, основанным на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, которые регистрировали спектрофотометрически при длинах волн 274 и 363 нм [18].

Оценку распределения клеток линии MCF-7 по фазам клеточного цикла (G_0/G_1 , G_2/M и S) проводили методом проточной цитофлуориметрии на лазерном цитометре «FaCSCanto II» («Becton Dickinson», США) по протоколу Cycle Test Plus («Becton Dickinson», США).

Статистическую обработку проводили при помощи программы SPSS 11.0. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро–Вилка. В связи с отсутствием согласия данных с нормальным распределением на уровне значимости $p < 0,01$ и $p < 0,05$ вычисляли средневыворочные характеристики: медиана (Me), первый и третий квартили (Q_1 – Q_3). Достоверность различий независимых выборок оценивали с помощью непараметрических критериев Краскала – Уоллиса и Манна – Уитни для малых групп.

Результаты и обсуждение

При развитии окислительного стресса на фоне дисбаланса в системе антиоксиданты/прооксиданты происходит интенсификация продукции АФК и изменения редокс-статуса клеток [19, 20]. В ранних исследованиях [21] нами было выявлено, что NEM в клетках линии MCF-7 вызывает развитие ОС, сопровождающееся увеличением внутриклеточной продукции АФК и снижением концентрации восстановленного глутатиона (GSH), в то время как внесение DTE в культуральную среду опухолевых клеток способствовало снижению интенсивности свободно-радикальных процессов на фоне возрастания концентрации GSH и величины отношения восстановленной формы глутатиона к окисленной.

По результатам проведенного нами исследования было установлено, что при использовании редокс-модуляторов NEM и DTE происходила остановка пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7 в S и G_0/G_1 фазах соответственно (рисунок).

Известно, что изменение редокс-статуса оказывает непосредственное воздействие на пролиферацию опухолевых клеток. Переключение фаз клеточного цикла контролируется белками – циклинами и циклинзависимыми протеинкиназами, – функционирование которых зависит от структуры и конфигурации протеинов в условиях модуляции редокс-статуса. При развитии ОС атаке АФК подвергаются внутриклеточные биомолекулы и в первую очередь – белки. Свободные радикалы взаимодействуют с функциональными группами аминокислот в составе белков, преимущественно с остатками триптофана, тирозина, гистидина и цистеина [3, 22], что приводит к образованию аминокислотных радикалов, которые могут вступать в дальнейшие взаимодействия с соседними аминокислотными остатками полипептидной цепи. Аминокислотные радикалы, а также продукты окисления липидов способствуют образованию карбонильных групп протеинов, в результате

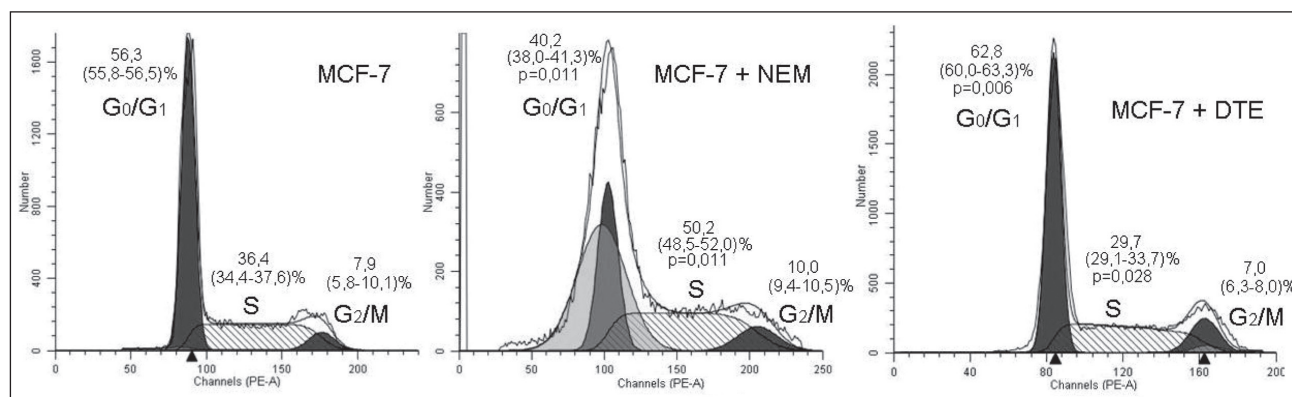


Рис. 1. Распределение клеток аденокарциномы молочной железы по фазам клеточного цикла при действии блокатора SH-групп белков N-этилмалеймида (NEM) и протектора SH-групп белков 1,4-дителиоэритрита (DTE). Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7

Таблица

Окислительная модификация белков и показатели системы тиоредоксина в опухолевых клетках линии MCF-7 при действии NEM и DTE, Me (Q₁, Q₃)

Показатели		Интактные MCF-7 (n=6)	Группы MCF-7 + NEM (n=6)	MCF-7 + DTE (n=6)
Карбонильные производные белков, условные единицы/мг белка	λ=274 нм	4,52 (3,26–7,34)	20,21 (13,76–20,61) p=0,009	2,48 (1,98–2,53) p=0,028
		5,48 (5,01–6,28)	26,91 (26,22–28,36) p=0,009	3,23 (2,71–3,37) p=0,009
	λ=363 нм			
Тиоредоксин, условные единицы		1,73 (1,71–1,74)	1,86 (1,83–1,87) p=0,001	1,80 (1,79–1,81) p=0,001
Карбонилированный тиоредоксин, условные единицы		0,27 (0,19–0,29)	0,82 (0,80–0,84) p=0,001	0,21 (0,19–0,23) p=0,529
Тиоредоксинредуктаза, нмоль НАДФН/мин×мг белка		3,23 (3,17–3,26)	2,62 (2,57–2,88) p=0,011	3,03 (2,43–3,52)

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7; NEM – N-этилмалеимид (блокатор SH-групп белков); DTE – 1,4-дителиозинтретол (протектор SH-групп белков); Me – медиана, Q₁, Q₃ – первый и третий квартили.

чего белки утрачивают нативную структуру, каталитическую активность и увеличивается их чувствительность к протеолитической деградаци [3, 22].

Нами установлено, что в клетках линии MCF-7 NEM, способствующий развитию ОС и остановке пролиферации клеток в S фазе, вызывает увеличение концентрации карбонильных производных белков по сравнению с интактной культурой (таблица).

В поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза и защите макромолекул от повреждающего действия АФК важную роль играет система тиоредоксина, включающая в себя тиоредоксин, НАДФН-зависимую тиоредоксинредуктазу, а также глутатион, используемый ферментом для восстановления окисленной формы редокс-белка [10–12].

Культивирование опухолевых клеток в присутствии NEM приводило к увеличению содержания тиоредоксина на 7,5 % по сравнению с интактной культурой (таблица), что отражало высокую потребность опухолевых клеток в антиоксидантах, необходимых для защиты макромолекул и выживания. Поддержание тиоредоксина в восстановленной форме осуществляет тиоредоксинредуктаза, активность которой в клетках линии MCF-7 в присутствии NEM снижалась (таблица), что может быть связано с недостатком НАДФН вследствие его интенсивного расхода в реакциях, катализируемых редуктазами, или уменьшением продукции кофермента в пентозофосфатном пути.

Поскольку тиоредоксин является белком, необходимым не только для редокс-регуляции внутриклеточных процессов, но и неотъемлемым

компонентом репликации молекул ДНК, нами было выдвинуто предположение о возможности участия его карбонилированной формы в нарушении пролиферации опухолевых клеток. Так, нами было установлено, что при действии NEM концентрация карбонилированного тиоредоксина увеличивалась на 203,7 % по сравнению с интактной культурой клеток линии MCF-7 (таблица). Наряду с этим доля карбонилированной формы белка составила 44,1 % от общего количества тиоредоксина, в то время как в интактной культуре – 15,6 %. Полученные данные демонстрируют значительное превосходящее возрастание содержания карбонилированного тиоредоксина по сравнению с увеличением коконцентрации немодифицированного тиоредоксина при культивировании опухолевых клеток в присутствии NEM. Карбонилированный тиоредоксин не способен выполнять свои функции, в результате чего нарушается синтез дезоксирибонуклеотидов, снижается способность редокс-белка поддерживать дитиолдисульфидную структуру внутриклеточных протеинов, что и привело к остановке пролиферации опухолевых клеток в S фазе клеточного цикла.

При культивировании клеток аденокарциномы молочной железы с DTE на фоне повышения величины отношения восстановленной формы глутатиона к окисленной установлено возрастание содержания тиоредоксина, снижение концентрации карбонильных производных белков и в то же время отсутствие статистически значимых различий в содержании карбонилированного тиоредоксина по сравнению с интактной культурой (таблица). DTE способствовал поддержанию свободных тиоловых групп белков и

пептидов в восстановленном состоянии и снижению продукции АФК, в то же время пролиферация опухолевых клеток останавливалась в G_0/G_1 фазах (рис. 1). Для перехода клеток из G_1 фазы в S необходимо активировать каскад реакций фосфорилирования белков-регуляторов пролиферации, ключевыми молекулами-модуляторами в которых являются АФК [23]. Содержание восстановленного глутатиона, редокс-белков в клетке и их проникновение в ядро могут являться одним из пусковых механизмов в смене фаз клеточного цикла.

Заключение

Редокс-зависимая модуляция пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы осу-

ществляется при участии системы тиоредоксина. Можно предположить, что изменение редокс-статуса клетки действует как триггерное звено для модуляции пролиферации. При действии NEM остановка пролиферации опухолевых клеток в S фазе была связана с окислительной модификацией белков, в том числе карбонилированием тиоредоксина. Остановка клеточного цикла в G_0/G_1 фазах при культивировании клеток линии MCF-7 в присутствии ДТЕ сопровождалась увеличением содержания восстановленных форм тиоредоксина и глутатиона. Исследования в области редокс-регуляции представляются перспективными для поиска новых молекулярных мишеней опухолевой трансформации клеток молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 170. [Healthcare in Russia. 2017: A statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2017. 170. (in Russian)].*
2. *Eaton P. Protein thiol oxidation in health and disease: techniques for measuring disulfides and related modifications in complex protein mixtures. Free Radic. Biol. Med. 2006; 40 (11): 1889–99. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.037.*
3. *Butterfield D.A., Dalle-Donne I. Redox proteomics: from protein modifications to cellular dysfunction and disease. Mass Spectrom. Rev. 2014; 33 (1): 1–6. doi: 10.1002/mas.21404.*
4. *Clementino M., Shi X., Zhang Z. Oxidative stress in carcinogenesis. Current Opinion in Toxicology. 2018; (7): 116–121. doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.014.*
5. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск, 2008. 284. [Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk, 2008. 284. (in Russian)].*
6. *Brigelius-Flohé R., Flohé L. Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors. Antioxid Redox Signal. 2011; 15 (8): 2335–2381. doi:10.1089/ars.2010.3534.*
7. *Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr. Rev. 2012; 70 (5): 257–265. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x.*
8. *Ray P.D., Huang B.W., Tsui Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. Cell Signal. 2012; 24 (5): 981–990. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.*
9. *Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Лабиринты регуляции Nrf2. Биохимия. 2017; 82 (5): 749–759. [Zenzov N.K., Kozhin P.M., Cheshchukov A.V., Martynovich G.G., Kandallintseva N.V., Menshchikova E.B. Labyrinths of regulation Nrf2. Biochemistry. 2017; 82 (5): 749–759. (in Russian)].*
10. *Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Участие тио-, перокси- и глутаредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах. Успехи биологической химии. 2008; 48: 319–358. [Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Participation of thio-, peroxy- and glutaredoxins in redox-dependent cellular processes. Advances in biological chemistry. 2008; 48: 319–358. (in Russian)].*
11. *Harris I.S., Treloar A.E., Inoue S., Sasaki M., Gorrini C., Lee K.C., Yung K.Y., Brenner D., Knobbe-Thomsen C.B., Cox M.A., Elia A., Berger T., Cescon D.W., Adeoye A., Brüstle A., Molyneux S.D., Mason J.M., Li W.Y., Yamamoto K., Wakeham A., Berman H.K., Khokha R., Done S.J., Kavanagh T.J., Lam C.W., Mak T.W. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. Cancer Cell. 2015; 27 (2): 211–22. doi: 10.1016/j.ccell.2014.11.019.*
12. *Yao P., Chen X., Yan Y., Liu F., Zhang Y., Guo X., Xu B. Glutaredoxin 1, glutaredoxin 2, thioredoxin 1, and thioredoxin peroxidase 3 play important roles in antioxidant defense in Apis cerana cerana. Free Radic Biol Med. 2014 Mar; 68: 335–46. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.12.020.*
13. *Sahaf B., Heydari K., Herzenberg L.A. Lymphocyte surface thiol levels. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100 (7): 4001–05.*
14. *Brunelli L., Crow J.P., Beckman J.S. The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite to Escherichia coli. Arch Biochem Biophys. 1995 Jan 10; 316 (1): 327–34.*
15. *Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Рудиков Е.В., Новицкий В.В.; Сибирский государственный медицинский университет. Способ определения окислительной модификации тиоредоксина. Патент №2651765 Российская Федерация: МПК G01N 33/53. №2017118698/15; Заявл. 29.05.2017; Опубл. 23.04.2018, Бюл. № 12. [Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Rudikov E.V., Novitsky V.V.; Siberian State Medical University. The method for determining the oxidative modification of thioredoxin. Patent No. 2651765 Russian Federation: IPC G01N 33/53. № 2017118698/15; Claims 05.29.2017; Publ. 04.23.2018 Byul. No 12. (in Russian)].*
16. *Tamura T., Stadtman T.C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1996 Feb 6; 93 (3): 1006–11.*
17. *Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976 May 7; 72: 248–54.*
18. *Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма. СПб., 2000. 103. [Arutunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Methods for evaluating free radical oxidation and antioxidant protection of the body. Saint-Peterburg, 2000. 103. (in Russian)].*
19. *Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G., Halliwell B., Chang C.J., Kalyanaraman B., Rhee S.G., Thornalley P.J., Partridge L., Gems D., Nyström T., Belousov V., Schumacker P.T., Winterbourn C.C. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. Cell Metab. 2011; 13 (4): 361–366. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.010.*
20. *Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Якушина В.Д., Иванов В.В., Новицкий В.В. Роль редокс-потенциала системы глутатиона в дисрегуляции апоптоза клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (9): 351–354. [Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Ryzantseva N.V., Nosareva O.L., Yakushina V.D., Ivanov V.V., Novitsky V.V. The role of the redox potential of the glutathione system in the dysregulation of apoptosis of MCF-7 breast adenocarcinoma cells. Bulletin of experimental biology and medicine. 2015; 160 (9): 351–354. (in Russian)].*
21. *Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Чильчигашев Р.И., Егорова М.Ю. Система тиоредоксина в регуляции пролиферации клеток линии MCF-7 при модуляции редокс-статуса. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (4): 50–55. [Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Ryzantseva N.V., Nosareva O.L., Chil'chigashev R.I., Egorova M.Y. The thioredoxin system in regulating MCF-7 cell proliferation under redox status modulation. Siberian journal of oncology. 2016; 15 (4): 50–55. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-50-55.*
22. *Wong C.M., Bansal G., Marcocci L., Suzuki Y.J. Proposed role of primary protein carbonylation in cell signaling. Redox Rep. 2012; 17 (2): 90–94. doi: 10.1179/1351000212Y.0000000007.*
23. *Burch P.M., Heintz N.H. Redox regulation of cell-cycle re-entry: cyclin D1 as a primary target for the mitogenic effects of reactive oxygen and nitrogen species. Antioxid Redox Signal. 2005; 7 (5–6): 741–751. doi: 10.1089/ars.2005.7.741.*

Поступила/Received 22.08.18
Принята в печать/Accepted 1.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шахристова Евгения Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8125-6414. ResearcherID (WOS): F-9564-2015. Author ID (Scopus): 42762264000. ORCID: 0000-0003-2938-1137. E-mail: shaxristova@yandex.ru.

Степовая Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5562-4522. ResearcherID (WOS): N-4039-2016. Author ID (Scopus): 6603230755. ORCID: 0000-0001-9339-6304.

Садыкова Анна Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1275-9603. ResearcherID (WOS): E-5929-2018. ORCID: 0000-0003-4093-4927.

Новицкий Вячеслав Викторович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7160-6881. ResearcherID (WOS): M-8386-2016. Author ID (Scopus): 7004689872. ORCID: 0000-0002-9577-8370.

Финансирование

Исследования выполнены в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (грант № МК-1742.2017.7).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya V. Shakhristova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID: F-9564-2015. Author ID (Scopus): 42762264000. ORCID: 0000-0003-2938-1137. E-mail: shaxristova@yandex.ru.

Elena A. Stepovaya, MD, DSc, Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID: N-4039-2016. Author ID (Scopus): 6603230755. ORCID: 0000-0001-9339-6304.

Anna A. Sadykova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID (WOS): E-5929-2018. ORCID: 0000-0003-4093-4927.

Vaycheslav V. Novitsky, MD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID (WOS): M-8386-2016. Author ID (Scopus): 7004689872. ORCID: 0000-0002-9577-8370.

Funding

The study was performed within the framework of the grant of the President of the Russian Federation for the State support of young Russian PhD scientists (project № YC-1742.2017.7).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Бельская Л.В., Косенок В.К. Уровень сиаловых кислот и имидазольных соединений в слюне больных раком легкого различных гистологических типов. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 84–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-84-91.

For citation: Belskaya L.V., Kosenok V.K. The level of sialic acids and imidazole compounds in the saliva of patients with lung cancer of different histological types. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 84–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-84-91.

УРОВЕНЬ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ И ИМИДАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

Л.В. Бельская^{1,2}, В.К. Косенок^{1,3}

ООО «ХимСервис», г. Москва, Россия¹

Россия, 143026, г. Москва, тер. Сколково Инновационного Центра, ул. Луговая, 4/2.

E-mail: ludab2005@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет», г. Омск, Россия²

Россия, 644050, г. Омск, пр. Мира, 11. E-mail: ludab2005@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Россия³

Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: vic.kos_senok@mail.ru³

Аннотация

В последние годы активно изучается возможность применения известных и новых опухолевых маркеров в первичной и дифференциальной диагностике рака легкого. **Цель исследования** – оценка уровня сиаловых кислот, суммарного содержания имидазольных соединений и серогликоидов в слюне больных раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли. **Материал и методы.** В исследование случай-контроль включены 478 человек, которые были разделены на 3 группы: основную (с диагнозом рак легкого, n=218), группу сравнения (с незлокачественными патологиями легких, n=60) и контрольную группу (условно здоровые, n=200). Всем участникам было проведено анкетирование, биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Межгрупповые различия оценены непараметрическим критерием. **Результаты.** Показано, что в норме содержание сиаловых кислот выше, чем при патологиях легких, тогда как концентрация имидазольных веществ и серогликоидов существенно ниже. Снижение уровня сиаловых кислот для группы сравнения составило 43,2 %, для основной группы – 30,5 % ($p_1 \leq 0,001$), причем различия между основной группой и группой сравнения также статистически значимы ($p_2 = 0,043$). Концентрация имидазольных соединений выше как в группе сравнения (32,2 %), так и в основной группе (20,7 %) по сравнению с группой контроля. Также наблюдается тенденция роста уровня серогликоидов в группе сравнения и в основной группе – на 14,0 и 18,6 % соответственно. Статистически значимые уровни сиаловых кислот по сравнению с контрольной группой отмечены у больных немелкоклеточным раком легкого. Концентрация имидазольных соединений значимо выше во всех исследуемых группах, кроме карциноидных новообразований. При данном гистотипе опухолей легкого у больных наблюдаются повышенный уровень сиаловых кислот, близкое к нормальному содержание имидазольных соединений и повышение уровня серогликоидов.

Ключевые слова: слюна, рак легкого, гликопротеины, сиаловые кислоты, гистидин, гистамин.

THE LEVEL OF SIALIC ACIDS AND IMIDAZOLE COMPOUNDS IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH LUNG CANCER OF DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES

L.V. Belskaya^{1,2}, V.K. Kosenok^{1,3}

ChemService, Moscow, Russia¹

4/2, Lugovaya Street, Skolkovo Innovation Center-143026, Russia. E-mail: ludab2005@mail.ru¹

Omsk State Medical University, Omsk, Russia²

11, Prospect Mira, 644050-Omsk, Russia. E-mail: ludab2005@mail.ru²

Omsk State Medical University, Omsk, Russia³

12, Lenin Street, 644099-Omsk. E-mail: victorkosenok@gmail.com³

Abstract

In recent years, the possibility of using known and new tumor markers in primary and differential diagnosis of lung cancer has been actively studied. **The purpose of the study** was to study the level of sialic acids, the total content of imidazole compounds and seromucoids in the saliva of patients with lung cancer, depending on the histological type of tumor. **Material and Methods.** Total of 478 people took part in the case-control study. They were divided into 3 groups: the main group (lung cancer, n=218), the comparison group (non-malignant lung pathologies, n=60) and the control group (conditionally healthy, n=200). **Results.** Patients with non-malignant lung pathologies exhibited increased levels of imidazole compounds and seromucoids and decreased levels of sialic acids. A statistically significant decrease in the level of sialic acids was observed in patients with non-small cell lung cancer. The concentration of imidazole compounds was significantly higher in all study groups, except for carcinoid tumors. The nature of the changes in the studied parameters were ambiguous and depended on both the histological type of the tumor and the stage of the disease, including the presence / absence of distant and regional metastasis.

Key words: saliva, lung cancer, glycoproteins, sialic acids, histidine, histamine.

Рак легкого остается актуальной проблемой онкологии. Он является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и основной причиной смерти от онкологических заболеваний [1, 2]. Активно изучается возможность применения известных и новых опухолевых маркеров в первичной и дифференциальной диагностике рака легкого. Ряд исследователей указывают на возможность использования для этих целей гликопротеинов [3], в том числе серогликоидов и сиаловых кислот [4], а также имидазольных соединений [5]. В подавляющем большинстве исследований, посвященных изучению данных параметров, в качестве материала используют сыворотку крови, тогда как, на наш взгляд, перспективным является применение для этих целей слюны человека [6]. Исследование слюны имеет преимущества по сравнению с анализом венозной или капиллярной крови, что обусловлено неинвазивностью сбора материала [7, 8]. При этом слюна адекватно отражает биохимический статус и физиологическое состояние человека, что позволяет использовать ее как в клинической лабораторной диагностике, так и в научных целях [9, 10].

Смешанная слюна представляет собой вязкую жидкость, большую часть органических соединений которой составляют гликопротеины, представленные в основном муцином. Гликопротеины – сложные белки, содержащие до 80 % углеводов (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, галактоза, фукоза, манноза и нейраминовая кислота). Присутствие сиаловых кислот, обычно N-ацетилнейраминовой, и/или сульфатных остатков придает отрицательный заряд молекуле гликопротеина. Существует обширная статистика, показывающая связь между нарушениями гликолизирования и развитием онкопатологии [11]. Общее содержание серогликоидов, как наиболее лабильной фракции гликопротеинов, отражает протекание воспалительных и некробиотических процессов, в том числе при злокачественных опухолях.

Имидазольные производные включают аминокислоту гистидин и ее метаболиты (гистамин, урোকаниловая кислота и др.). Процессы малигнизации вызывают значительные изменения катаболизма гистидина. В результате внутримолекулярного дезаминирования из гистидина под действием ферментов гистидазы и урোকаниназы образуется урোকаниновая кислота. Известно, что при злокачественных опухолях различной локализации происходит уменьшение синтеза ферментов вплоть до почти полного его подавления. В связи с этим синтез урোকаниновой кислоты также подавляется. Однако уровень эндогенного гистамина возрастает как в плазме крови, так и в самой опухолевой ткани [12]. Получены свидетельства секреции опухолевыми клетками гистамина, а также фермента, метаболизирующего гистамин, – гистаминазы [13]. Предполагают, что повышение активности гистаминазы в опухоли способствует изменению метаболизма полиаминов и образованию активных форм кислорода, участвующих в канцерогенезе [14]. Гистамин участвует в процессах воспаления и репарации, увеличивая проницаемость сосудов, запуская цитокиновый каскад и активацию клеток иммунной системы, стимулируя ангиогенез. В онкогенезе он может стимулировать процессы пролиферации и ангиогенеза, увеличивая скорость роста опухоли [15]. Считается, что при онкологических процессах, в том числе при раке легкого, уровень гистамина является параметром для мониторинга заболевания [16].

Целью исследования являлось изучение уровня сиаловых кислот, суммарного содержания имидазольных соединений и серогликоидов в слюне больных раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли.

Материал и методы

В исследование включены 278 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска мужского пола и 200 практически здоровых муж-

Таблица 1

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне в сравниваемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=200)	Группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=218)
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,220 [0,146; 0,317]	0,125 [0,079; 0,225] $p_1 \leq 0,001$	0,153 [0,092; 0,244] $p_1 \leq 0,001, p_2 = 0,043$
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,270 [0,172; 0,361]	0,357 [0,197; 0,554] $p_1 = 0,002$	0,326 [0,212; 0,501] $p_1 \leq 0,001$
Серогликоиды, у.е.	0,086 [0,057; 0,122]	0,098 [0,056; 0,144]	0,102 [0,057; 0,160] $p_1 = 0,048$

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группы; p_2 – различия статистически значимы по сравнению с показателями группы сравнения.

чин, выбранных в качестве контрольной группы. Основная группа включала 218 больных раком легкого различного гистотипа (аденокарцинома (АК) – 93, плоскоклеточный рак (ПРЛ) – 85, мелкоклеточный рак (МРЛ) – 22, смешанный рак – 10, карциноид – 8); группа сравнения – 60 больных с незлокачественной легочной патологией, из них 20 – с туберкулезом легких, 28 – с гамартомой, 12 – с саркоидозом легких. В основной группе средний возраст больных составил $58,5 \pm 0,9$ года, в группе сравнения – $56,0 \pm 2,1$ года, в контрольной группе – $49,4 \pm 4,7$ года.

Группы обследуемых были сформированы согласно правилам проведения клинических испытаний после получения информированного согласия. Критерии включения в исследование: возраст 30–70 лет, отсутствие специального лечения на момент проведения исследования, отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы), проведение санации полости рта. У всех пациентов до начала лечения проводили забор слюны в объеме 1 мл, во всех образцах определяли концентрацию сиаловых кислот, имидазольных соединений и серогликоидов [17].

Статистический анализ выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна – Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первоначальном этапе исследования было проведено определение нормального содержания сиаловых кислот, имидазольных соединений и серогликоидов в слюне (табл. 1). Показано, что в норме содержание сиаловых кислот выше, чем при патологиях легких, тогда как концентрация имидазольных веществ и серогликоидов существенно ниже. Снижение уровня сиаловых кислот в группы сравнения составило 43,2 %, в основной группе – 30,5 % ($p_1 < 0,001$), причем различия между

основной группой и группой сравнения также статистически значимы ($p_2 = 0,043$). Концентрация имидазольных соединений выше как в группе сравнения (32,2 %), так и в основной группе (20,7 %) по сравнению с контролем. Динамика уровня серогликоидов менее выражена, однако наблюдается тенденция роста данного показателя в группе сравнения и основной группе – на 14,0 и 18,6 % соответственно.

Группа больных раком легкого неоднородна, поскольку объединяет несколько гистологических типов опухолей, из них большинство (~85 %) составляют аденокарцинома и плоскоклеточный рак. На следующем этапе исследования проведено определение содержания гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне больных раком легкого различных гистологических типов (табл. 2). Статистически значимые отличия уровня сиаловых кислот по сравнению с контрольной группой отмечены для АК, ПРЛ и смешанного (АК + ПРЛ) рака легкого. Концентрация имидазольных соединений была значимо выше во всех исследуемых подгруппах, кроме пациентов с карциноидными новообразованиями. При данном гистотипе опухолей легкого у больных наблюдался повышенный уровень сиаловых кислот, близкое к нормальному содержание имидазольных соединений и повышенный уровень серогликоидов (табл. 2).

Дополнительно были рассчитаны коэффициенты корреляции по Спирмену между определяемыми параметрами для каждой из сравниваемых групп. Подтверждена слабая положительная корреляционная связь между содержанием сиаловых кислот и серогликоидов в слюне контрольной группы ($r = 0,1820, p < 0,05$). Данная связь усиливается в группе сравнения ($r = 0,4230$). Пациенты с ПРЛ занимают промежуточное положение ($r = 0,2626$), тогда как у больных с АК и МРЛ наблюдается усиление корреляционного взаимодействия ($r = 0,4969$ и $r = 0,5609$ соответственно). У пациентов с АК наблюдается также слабая отрицательная корреляция между содержанием имидазольных соединений и серогликоидов ($r = -0,2677$), однако при МРЛ это взаимодействие становится положительным ($r = 0,4906$).

Таблица 2

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне в зависимости от гистотипа рака легкого

Показатель	АК (1), n=93	ПРЛ (2), n=85	МРЛ (3), n=22	АК+ПРЛ (4), n=10	Карциноид (5), n=8
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,134	0,171	0,201	0,131	0,336
	[0,098; 0,226]	[0,087; 0,250]	[0,082; 0,366]	[0,104; 0,146]	[0,238; 0,372]
	p≤0,001	p≤0,001		p=0,010	p ₁₋₅ =0,013, p ₂₋₅ =0,017, p ₄₋₅ =0,009
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,357	0,303	0,372	0,368	0,296
	[0,220; 0,516]	[0,212; 0,516]	[0,273; 0,615]	[0,167; 0,584]	[0,106; 0,319]
	p≤0,001	p=0,023	p=0,002	p≤0,001	
Серогликоиды, у.е.	0,093	0,099	0,105	0,083	0,151
	[0,046; 0,152]	[0,063; 0,160]	[0,053; 0,181]	[0,046; 0,094]	[0,106; 0,184]
					p=0,045, p ₄₋₅ =0,038

Примечание: p – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группы.

На следующем этапе была изучена динамика уровня гликопротеинов и имидазольных соединений в слюне в зависимости от распространенности опухоли. Поскольку пациентов с диагнозом МРЛ было недостаточно для разбиения по стадиям, то в дальнейшем рассматриваются только группы пациентов с АК и ПРЛ (табл. 3). Отмечена тенденция нелинейного изменения уровня сиаловых кислот, их содержание растет по мере увеличения распространенности процесса, при этом наблюдаются локальные максимумы и минимумы, соответствующие стадиям Т2N0–3M0 и Т4N0–3M0 соответственно. Для уровня имидазольных соединений видна тенденция монотонного увеличения вплоть до стадии Т4N0–3M0, при наличии отдаленных метастазов данный показатель снижается как при АК, так и при ПРЛ. Уровень серогликоидов нелинейно возрастает, существенные отличия наблюдаются при наличии метастазов в легких, при этом концентрация серогликоидов в слюне пациентов с ПРЛ в 1,7 раза выше, чем с АК.

Одним из прогностически важных факторов, определяющих показатели выживаемости, является выраженность лимфогенного метастазирования. Показано, что характер изменения отдельных параметров существенно отличается для АК и ПРЛ (табл. 4). Уровень сиаловых кислот максимален у больных АК с N1 и при большем поражении лимфоузлов снижается, тогда как при ПРЛ с аналогичной лимфогенной распространенностью этот показатель кислот минимален и в дальнейшем повышается до первоначальных значений. Как для АК, так и для ПРЛ характерно нарастание уровня имидазольных соединений, и снижение концентрации серогликоидов наблюдается по мере перехода от N0 к N3.

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что на фоне как доброкачественных изменений, так

и злокачественных новообразований в легких происходит увеличение суммарного содержания имидазольных соединений. Причем этот процесс одинаково выражен для большинства гистологических форм рака легкого, за исключением карциноидных опухолей. В зависимости от распространенности процесса как при АК, так и при ПРЛ наблюдается равномерный рост уровня имидазольных веществ до стадии Т4N0–3M0. Следует учесть, что на ранних стадиях заболевания для этих гистотипов рака легкого характерен более низкий уровень имидазольных веществ, чем в норме: для АК – на 27,0 %, для ПРЛ – на 15,6 %. При АК стадии Т2N0–3M0 и при ПРЛ стадии Т2–3N0–3M0 уровень имидазольных соединений близок к нормальному, для стадий Т3–4N0–3M0–1 характерен максимум этого показателя, однако на фоне метастатического поражения легких содержание производных гистидина снижается: при АК – на 25,1 %, при ПРЛ – на 29,6 %. По-видимому, на начальных стадиях заболевания включены резервы имидазольных соединений, а активный рост опухоли способствует увеличению секреции гистамина, однако на фоне некроза опухолевой ткани и возникновения новых очагов в легких секреция гистамина несколько снижается [18]. При отсутствии регионарного метастазирования содержание имидазольных соединений соответствует норме, однако при метастатическом поражении лимфоузлов их уровень существенно повышается, причем при N3 уровень производных гистидина существенно возрастает по сравнению с N0: для АК – на 91,9 %, для ПРЛ – на 81,3 %.

Интересным является сопоставление описанных выше изменений с динамикой содержания гликопротеинов, в частности сиаловых кислот. В норме концентрация сиаловых кислот максимальна, при патологии легких наблюдается ее уменьшение. Причем, как и в случае имидазольных производных, максимальное отклонение от нормы

Таблица 3

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ у больных раком легкого в зависимости от гистотипа и стадии опухоли

Аденокарцинома	Стадия по классификации TNM				
	T1N0–3M0 (1), n=7	T2N0–3M0 (2), n=44	T3N0–3M0 (3), n=9	T4N0–3M0 (4), n=12	T1–4N0–3M1 (5), n=21
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,128 [0,107; 0,189]	0,140 [0,095; 0,226]	0,122 [0,061; 0,153]	0,281 [0,095; 0,409]	0,101 [0,061; 0,183]
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,197 [0,175; 0,744]	0,285 [0,167; 0,436]	0,395 [0,220; 0,554]	0,486 [0,300; 0,535]	0,364 [0,266; 0,516]
		p ₂₋₄ =0,010		p ₂₋₄ =0,010	
Серогликоиды, у.е.	0,139 [0,065; 0,166]	0,103 [0,071; 0,163]	0,115 [0,042; 0,149]	0,097 [0,054; 0,127]	0,061 [0,028; 0,137]
Плоскоклеточный рак легкого	Стадия по классификации TNM				
	T1N0–3M0 (1), n=4	T2N0–3M0 (2), n=28	T3N0–3M0 (3), n=22	T4N0–3M0 (4), n=11	T1–4N0–3M1 (5), n=20
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,098 [0,070; 0,244]	0,207 [0,153; 0,305]	0,130 [0,079; 0,232]	0,235 [0,061; 0,262]	0,165 [0,098; 0,232]
		p ₂₋₃ =0,041	p ₂₋₃ =0,041		
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,228 [0,212; 0,228]	0,269 [0,159; 0,448]	0,285 [0,212; 0,448]	0,463 [0,311; 0,596]	0,326 [0,152; 0,486]
		p ₂₋₄ =0,049		p ₂₋₄ =0,049	
Серогликоиды, у.е.	0,102 [0,093; 0,151]	0,112 [0,065; 0,228]	0,103 [0,053; 0,119]	0,125 [0,076; 0,174]	0,104 [0,051; 0,159]

Примечание: p – различия статистически значимые.

характерно для группы сравнения. Можно предположить, что данные биохимические параметры характеризуют наличие/отсутствие патологии легких в целом. Тем не менее различия по уровню сиаловых кислот между основной группой (рак легкого) и группой сравнения (неопухольная патология) статистически значимы. При сопоставлении различных гистотипов рака легкого можно отметить значительно более низкий уровень сиаловых кислот при АК и смешанном раке, средний – при ПРЛ, тогда как при МРЛ содержание сиаловых кислот не отличается от нормального, при карциноидных опухолях – значимо выше (табл. 2). Сходное повышение уровня сиаловых кислот при МРЛ и карциноиде объясняется тем, что они относятся к образованиям одного гистогенеза – нейроэндокринным опухолям. Однако карциноиды легких являются достаточно редкими новообразованиями, поэтому значительно более высокий уровень сиаловых кислот может быть связан с недостаточно представительной выборкой (n=8).

В литературе имеются противоречивые данные, согласно которым содержание сиаловых кислот в крови больных раком легкого значимо превышает аналогичные показатели у здоровых доноров, а также у пациентов с неопухольными заболеваниями легких [19]. Однако значимых отличий уровня сиаловых кислот в крови и жидкости бронхально-го лаважа у пациентов с раком легкого и неопухоль-

выми заболеваниями не найдено [20]. Увеличение уровня сиаловых кислот в крови при раке легкого положительно коррелирует с метастазированием данной опухоли [21]. Известно, что содержание сиаловых кислот связано с уровнем острофазовых белков, в частности α -1 кислого гликопротеина, концентрация которого может возрастать при любом патологическом процессе [22]. Большая часть молекулы α -1 кислого гликопротеина представлена углеводным компонентом, характеризующимся наличием концевых N-ацетилнейраминовых остатков – сиаловых кислот. Повышенная сиалированность углеводных цепей способствует маскировке гликановых антигенных детерминант при онкологических процессах [23]. Уменьшение количества концевых N-ацетилнейраминовых остатков обуславливает появление свободных сиаловых кислот в крови. В норме, как правило, в свободном виде сиаловые кислоты встречаются в незначительном количестве [24]. Общий уровень сиаловых кислот является суммой двух фракций: связанных с гликоконъюгатами и свободно циркулирующих в кровотоке, его определение дает полную информацию об активности процессов сиалирования и десиалирования белков в организме. Показана отрицательная корреляционная связь между концентрацией сиаловых кислот и α -1 кислого гликопротеина при миелолипролиферативных заболеваниях, которая отсутствует в норме

Таблица 4

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне у больных раком легкого в зависимости от лимфогенной распространенности опухоли

Аденокарцинома	Критерий N			
	N0 (n=31)	N1 (n=28)	N2 (n=20)	N3 (n=14)
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,156 [0,104; 0,238]	0,183 [0,095; 0,220]	0,122 [0,098; 0,201]	0,101 [0,037; 0,183]
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,273 [0,175; 0,463]	0,406 [0,212; 0,455]	0,368 [0,266; 0,637]	0,524 [0,372; 0,683]
		p=0,003	p=0,042	p≤0,001
Серогликоиды, у.е.	0,104 [0,086; 0,166]	0,086 [0,058; 0,124]	0,075 [0,040; 0,139]	0,041 [0,023; 0,203]
Плоскоклеточный рак легкого	Критерий N			
	N0 (n=30)	N1 (n=14)	N2 (n=31)	N3 (n=10)
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,168 [0,088; 0,305]	0,101 [0,085; 0,232]	0,189 [0,089; 0,262]	0,171 [0,107; 0,232]
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,247 [0,175; 0,448]	0,322 [0,220; 0,524]	0,349 [0,250; 0,516]	0,448 [0,197; 0,827]
	0,121 [0,081; 0,177]	0,101 [0,066; 0,149]	0,065 [0,041; 0,121]	0,045 [0,040; 0,066]
Серогликоиды, у.е.			p=0,044	p=0,012

Примечание: p – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных с N0 для соответствующего гистологического типа рака легкого.

[25]. Известно, что нарушенное гликолизирование раковых клеток, в частности повышенный уровень сиалирования клеточных мембран, связано с процессом малигнизации, с инвазивным и метастатическим потенциалом [26]. Установлено, что десиалирование опухолевых клеток снижает их потенциал роста, делая их более уязвимыми для клеток иммунной системы.

Однако в отличие от крови, где наблюдается увеличение уровня сиаловых кислот на фоне опухоли, в слюне наблюдаются противоположные изменения – уменьшение содержания сиаловых кислот. По-видимому, это обусловлено спецификой данной биологической жидкости, в частности высоким содержанием муцина. Вероятно, в норме преобладают сиаломуцины слюны, тогда как при патологии легких секреторируются нейтральные и кислые муцины [11], при этом опухолевые клетки интенсивно связывают сиаловые кислоты [27], в результате уровень свободных сиаловых кислот в слюне в норме существенно выше, чем при раке легкого.

Как в случае АК, так и ПРЛ наблюдается сходная динамика концентрации сиаловых кислот: максимальное падение относительно нормы на I стадии, затем активный рост на стадии T2N0–3M0, наиболее ярко выраженный для ПРЛ. Вероятно, на начальной стадии развития опухоли опухолевые клетки интенсивно связывают сиаловые кислоты. Уровень свободных сиаловых кислот в слюне падает, однако на фоне снижения защитных механизмов уровень сиаловых кислот возрастает

и стабилизируется вплоть до стадии T3N0–3M0. При дальнейшем прогрессировании заболевания наблюдается резкое увеличение уровня свободных сиаловых кислот в слюне, которое несколько уменьшается в случае появления метастатического поражения легких. Интересная ситуация складывается при рассмотрении процесса регионарного метастазирования. Существует локальный максимум концентрации сиаловых кислот, соответствующий поражению перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня лёгкого (N1), для АК, при аналогичной лимфогенной распространенности у больных с ПРЛ уровень сиаловых кислот минимален.

Доказано, что гистологический тип во многом определяет скорость роста опухоли и процессы метастазирования [28]. При этом учитываются как особенности метаболизма клеток опухолевой ткани, так и реактивность иммунной системы [29]. Установлено, что у больных ПРЛ и АК наблюдается сходное снижение концентрации Т-лимфоцитов и Т-хелперов при повышении содержания В-лимфоцитов [30]. Однако содержание натуральных киллерных клеток в периферической крови повышается только у больных ПРЛ, что позволяет предположить более выраженную интенсивность иммунных процессов в лимфоузлах. Таким образом, для АК характерен более низкий уровень сиаловых кислот как в среднем, так в динамике заболевания, что может быть связано с менее выраженными процессами десиалирования клеточных мембран, более высокой скоростью

роста и метастатическим потенциалом, тогда как для ПРЛ уровень сиаловых кислот выше, что может свидетельствовать о меньшей скорости роста и более низком метастатическом потенциале. Снижение концентрации сиаловых кислот на фоне ПРЛ при регионарном метастазировании может являться результатом иммунного ответа, тогда как для АК подобного эффекта не наблюдается. При отдаленном метастазировании для АК сохраняются меньшее содержание свободных сиаловых кислот и более высокий уровень имидазольных производных. Для ПРЛ при отдаленном метастазировании уровень сиаловых кислот выше, а имидазольных веществ ниже, чем для АК.

Уровень серогликоидов у пациентов основной группы значимо выше, чем в группах контроля и сравнения. При этом основной вклад вносят нейроэндокринные опухоли (МРЛ, карциноид), при которых уровень серогликоидов максимален, что связано с продукцией этими новообразованиями биогенных аминов и активацией симпатико-адреналовой системы [31]. В динамике уровень серогликоидов снижается для АК и остается практически постоянным для ПРЛ. При сравнении с динамикой концентрации имидазольных

производных видно, что для АК изменения разнонаправлены. Это подтверждается наличием отрицательной корреляционной связи ($r = -0,2677$, $p < 0,05$). По-видимому, более высокое содержание производных гистидина на каждом этапе болезни обусловлено в случае АК преобладанием пролиферативных процессов над некробиотическими, тогда как для ПРЛ динамика имидазольных соединений менее выражена, а для серогликоидов вовсе отсутствует. При регионарном метастазировании концентрация серогликоидов изменяется одно-типно для ПРЛ и АК.

Заклучение

Таким образом, гликопротеины и имидазольные производные принимают значительное участие в метаболических процессах при канцерогенезе, поэтому определение их содержания в слюне имеет важное прогностическое значение. Характер изменения исследуемых параметров неоднозначный и зависит как от гистологического типа опухоли, так и от стадии заболевания. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания и мониторинга процесса лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 21 (3): 3–13. [Mukeria A.F., Zaridze D.G. Lung cancer epidemiology and prevention. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer. 2010; 21 (3): 3–13. (in Russian)].
2. Нидюлин В.А., Эрдниева Б.В. Об эпидемиологии рака легких. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (1): 66–71. [Nidyulin V.A., Erdnieva B.V. About epidemiology of carcinoma of lungs. Bashkortostan Medical Journal. 2009; 4 (1): 66–71. (in Russian)].
3. Tran T.T., Nguyen T.M.P., Nguyen B.N., Phan V.C. Changes of Serum Glycoproteins in Lung Cancer Patients. J Proteom Bioinform. 2008; 1: 11–16.
4. Shamberger R.J. Serum sialic acid in normal and cancer patients. J Clin Chem Clin Biochem. 1984 Oct; 22 (10): 647–51.
5. Bowrey P.F., King J., Magarey C., Schwartz P., Marr P., Bolton E., Morris D.L. Histamine, mast cells and tumor cell proliferation in breast cancer: does preoperative cimetidine administration have an effect? Br J Cancer. 2000; 82 (1): 167–70. doi: 10.1054/bjoc.1999.0895.
6. Wong D.T. Salivary Diagnostics. Wiley-Blackwell, 2008. 320.
7. Malathi N., Mythili S., Vasanthi H.R. Salivary Diagnostics: A Brief Review. ISRN Dent. 2014 Jan 29; 2014: 158786. doi: 10.1155/2014/158786.
8. Miller C.S., Foley J.D., Bailey A.L., Campell C.L., Humphries R.L., Christodoulides N., Floriano P.N., Simmons G., Bhagwandin B., Jacobson J.W., Redding S.W., Ebersole J.L., McDevitt J.T. Current developments in salivary diagnostics. Biomark Med. 2010; 4 (1): 171–89.
9. Arunkumar S., Arunkumar J.S., Krishna N.B., Shakunthala G.K. Developments in diagnostic applications of saliva in oral and systemic diseases: A comprehensive review. J Sci Innov Res. 2014; 3 (3): 372–87.
10. Nunes L.A., Mussavira S., Bindhu O.S. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. Biochem Med (Zagreb). 2015 Jun 5; 25 (2): 177–92. doi: 10.11613/BM.2015.018.
11. Мозильная Г.М., Дурлештер В.М., Мозильная В.Л., Игнатенко В.В. Муцины в оценке биологического потенциала опухоли. Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 146 (4): 88–92. [Mogilnaja G.M., Durlshter V.M., Mogilnaja V.L., Ignatenko V.V. Mucins in assessment of tumoral biopotential. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2014; 146 (4): 88–92. (in Russian)].
12. Сперанский В.В., Алехин Е.К., Петрова И.В., Алехин В.Е. О роли гистамина и антигистаминных препаратов в онкогенезе. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 5(4): 151–56. [Speransky V.V., Alyekhin Ye.K., Petrova I.V., Alyekhin V.Ye. The role of histamine and antihistamine drugs in oncogenesis. 2010; 5 (4): 151–56. (in Russian)].
13. Флеминг М.В., Климов В.В., Чердынцева Н.В. О взаимовлиянии аллергических реакций и злокачественных процессов. Сибирский онкологический журнал. 2005; 1: 96–101. [Fleming M.V., Klimov V.V., Cherdyntseva N.V. On the mutual influence of allergic reactions and malignant processes. Siberian Journal of Oncology. 2005; 1: 96–101. (in Russian)].
14. Keskinige A., Elgun S., Yitmaz E. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. Cancer Detect. Prev. 2001; 25 (1): 76–9.
15. Манина И.В., Перетолчина Н.М., Сапрыкина Н.С., Козлов А.М., Михайлова И.Н., Жордания К.И., Барышников А.Ю. Перспективы применения антагониста H2-гистаминовых рецепторов (циметидина) в качестве адъюванта биотерапии меланомы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010; 4: 42–51. [Manina I.V., Peretolchina N.M., Saprikina N.S., Kozlov A.M., Mikhaylova I.N., Jordanya K.I., Barishnikov A.Y. Prospects of using antagonist histamine 42-receptor (cimetidine) as adjuvant for melanoma biotherapy treatment. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2010; 4: 42–51. (in Russian)].
16. Favario F., Guzzetti A., Mereghetti A., Jemoli R. Hiperhistaminemia nelle neoplasie della mammilla. Chir Ital. 1982; 34 (5): 727–34.
17. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Биохимия слюны: методы исследования. Омск, 2015. 70. [Belskaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K. Biochemistry of saliva: research methods. Omsk, 2015. 70. (in Russian)].
18. Stoyanov E., Uddin M., Mankuta D., Dubinett S.M., Levi-Schaffer F. Mast cells and histamine enhance the proliferation of non-small cell lung cancer cells. Lung Cancer. 2012 Jan; 75 (1): 38–44. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.05.029.
19. Хайленко В.А., Давыдов М.И., Новиков А.М., Сперанский Д.Л. Клиническое значение определения сиаловых кислот у больных раком легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 1991; 2 (1): 25–27. [Khailihiko V.A., Davidov M.I., Novikov A.M., Speransky D.L. Clinical value of sialic acids in lung cancer patients. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer. 1991; 2 (1): 25–27. (in Russian)].
20. Isitmangil T., Isitmangil G., Budak Y., Aydilek R., Celenk M.K. Comparison of serum and bronchoalveolar lavage fluid sialic acid level between malignant and benign lung diseases. Pulm Med. 2001; 1: 1–5.
21. Chen S., Fukuda M. Cell type-specific roles of carbohydrates in tumor metastasis. Methods in enzymology. 2006; 416: 371–380.
22. Parkash A., Singla P., Seth M., Agarwal H.K. Study of serum total sialic acid level and its correlation with atherogenic index in cases of acute myocardial infarction. Int J Pharma Bio Science. 2011; 2: 8–14.
23. Vedralova E., Borovansky J. Evolution of serum sialic acid fraction as markers for malignant melanoma. Ann Clin Labor Sci. 2003; 33: 156–59.

24. Bragava N.V. Glycoproteins and glycolipids. Med Biochem. 2002; 102: 153–71.
25. Маслак А.С., Костюк О.В., Машиёко И.В., Бразалук А.З. Содержание α-1 кислого гликопротеина и сиаловых кислот в биологических жидкостях у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 1: 39–41. [Maslak A.S., Kostyuk O.V., Mashejko I.V., Brazaluk A.Z. The content of α-1 acid glycoprotein and sialic acids in biological fluids in patients with chronic myeloproliferative disease. Journal of Grodno State Medical University. 2013; 1: 39–41. (in Russian)].
26. Матвеева О.В., Кочнева Г.В., Нетесов С.В., Оникиенко С.Б., Чумаков П.М. Механизмы онколитического действия парамиксовируса Сендай. Acta Naturae. 2015; 7 (2): 6–17. [Matveeva O.V., Kochneva G.V., Netesov S.V., Onikienko S.B., Chumakov P.M. Mechanisms of oncolysis by paramyxovirus Sendai. Acta Naturae. 2015; 7 (2): 6–16. (in Russian)].
27. Кондратьев Р.Б., Василенко И.В., Гульков Ю.К. Лектино-гистохимическая оценка углеводных детерминант опухолевых клеток основных гистологических типов рака желудка. Патология. 2015; 33 (1): 73–9. [Kondratyuk R.B., Vasilenko I.V., Gulkov Yu.K. Lectin-histochemical assessment of carbohydrate determinants in tumour cells of main histological types of gastric cancer. Pathology. 2015; 33 (1): 73–9. (in Russian)].
28. Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T., Naruke T., Suemasu K., Uno K. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127 (4): 1087–92.
29. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nuture Review. 2012; 70 (5): 257–65.
30. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Московских М.Н., Денисов И.Н., Коленчукова О.А. Особенности фенотипического состава лимфоцитов крови и лимфоузлов у больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2005; 2: 34–38. [Lapeshin P.V., Savchenko A.A., Dichno U.A., Moskovskich M.N., Denisov I.N., Kolenchukova O.A. Phenotypic composition of blood lymphocytes and lymph nodes in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Siberian Journal of Oncology. 2005; 2: 34–38. (in Russian)].
31. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Смирнова Е.А., Пономарева М.В., Чекини А.К., Павловская А.И., Шабанов М.А. Проллиферативная активность, степень злокачественности и прогноз при карциноидных опухолях легких. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2012; 23 (4): 17–24. [Raykhlin N.T., Bukaeva I.A., Smirnova E.A., Ponomareva M.V., Chekini A.K., Pavlovskaya A.I., Shabanov M.A. Pulmonary carcoid: proliferative activity, grade and prognosis. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer. 2012; 23 (4): 17–24. (in Russian)].

Поступила/Received 09.10.17
Принята в печать/Accepted 03.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бельская Людмила Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры химической технологии и биотехнологии, Омский государственный технический университет (г. Омск, Россия). E-mail: ludab2005@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 4189-7899. ORCID: 0000-0002-6147-4854.

Косенок Виктор Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии, Омский государственный медицинский университет (г. Омск, Россия). E-mail: vic.kos_senok@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2072-2460. SPIN-код (РИНЦ): 4578-1551.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila V. Belskaya, PhD, Associate Professor, Department of Chemical Technology and Biotechnology, Omsk State Medical University; ChemService Ltd (Omsk, Russia). E-mail: ludab2005@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6147-4854.

Viktor K. Kosenok, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Oncology Department with the Course of Radiation Therapy, Omsk State Medical University (Omsk, Russia). E-mail: victorkosenok@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2072-2460.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-92-96

УДК: 616-006-06:616.34-008.314.4-02:616.98:579.852.13

Для цитирования: Ключникова И.А., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Инфекции, вызванные *Clostridium difficile*, в онкологической клинике. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 92–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-92-96.

For citation: Klyuchnikova I.A., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Dmitrieva N.V. Infections caused by *Clostridium difficile* in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 92–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-92-96.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

И.А. Ключникова, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова,
И.В. Терещенко, Н.В. Дмитриева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: dr.klyuchnikova@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить роль антибиотиков как фактора риска и частоту развития *Clostridium difficile* ассоциированной диареи у онкологических больных, находящихся на стационарном лечении. **Материал и методы.** В исследование было включено 844 пациента с диареей, которые проходили лечение в онкологической клинике. Наличие в кале токсинов А и В *Clostridium difficile* определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** У 100 онкологических пациентов (42 % мужчин и 58 % женщин) результат оказался положительным. Женщины ($p \leq 0,02$) болели чаще, чем мужчины. Пациенты с гемобластомами ($p \leq 0,02$) и опухолями ЖКТ ($p \leq 0,02$) более подвержены развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Основным фактором риска является использование антибиотиков группы цефалоспоринов ($p < 0,001$). Антибиотики принимали 46 % больных. **Заключение.** Исследование показало, что *Clostridium difficile* играет немаловажную роль в развитии диареи у онкологических пациентов и своевременная диагностика способствует раннему началу терапии.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, токсины А и В *C. difficile*, антибиотикоассоциированная диарея, онкологические больные, антибиотики, инфекционные осложнения, внутрибольничная среда, цефалоспорин, токсины.

INFECTIONS CAUSED BY *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* IN CANCER PATIENTS

I.A. Klyuchnikova, I.N. Petukhova, Z.V. Grigorievskaya, N.S. Bagirova,
I.V. Tereshchenko, N.V. Dmitrieva

N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: dr.klyuchnikova@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study was to determine the role of antibiotics as a risk factor of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized cancer patients. **Material and Methods.** The study included 844 hospitalized cancer patients with diarrhea. The presence of *Clostridium difficile* toxins A and B in the fecal samples was determined by enzyme immunoassay. **Results.** *Clostridium difficile* toxins A and B were detected in 100 cancer patients (42 % men and 58 % women). The incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea was

higher in women than in men ($p \leq 0.02$). Patients with hemoblastosis and gastrointestinal tumors were more susceptible to the development of *Clostridium difficile* associated diarrhea ($p \leq 0.02$). The use of cephalosporin antibiotics was the main risk factor ($p < 0.001$). In our study, 46 % of the patients took antibiotics. **Conclusion.** *Clostridium difficile* was shown to play a significant role in the development of diarrhea in cancer patients, and early detection of *Clostridium difficile* infection contributes to the early onset of therapy.

Key words: *Clostridium difficile*, toxins A and B *Clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea, cancer patient, antibiotics, infectious complications, nosocomial environment, cephalosporin, toxins.

Введение

Онкологические больные в послеоперационном периоде и пациенты, проходящие курсы лучевой и химиотерапии, в большинстве случаев принимают антибиотики широкого спектра действия для предотвращения развития инфекционных осложнений. Развитие диареи у таких пациентов может быть обусловлено различными причинами, поэтому ранняя и точная диагностика позволяет избежать тяжелых последствий. *Clostridium difficile* – анаэробная грамположительная палочка, являющаяся одной из основных причин развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД) у госпитализированных пациентов. Введение антибиотиков определили как главный фактор риска развития инфекции в странах с высоким уровнем дохода [1, 2]. Клинически инфекция, вызванная *C. difficile*, может проявляться от легкой диареи до развития псевдомембранозного колита, токсического мегаколона, перфорации кишки, кишечного кровотечения и смерти [3]. По данным разных авторов, от 70 до 95 % пациентов принимали антибиотики в последние 3 мес до начала развития диареи [2, 4–7]. В исследовании, проведенном в Сербии среди госпитализированных пациентов, было показано, что развитие ААД после приема цефалоспоринов составило 62,1 %, фторхинолонов – 56,7 %, пенициллинов – 32,7 %, аминогликозидов – 32,4 %, карбапенемов – 16,2 %, клиндамицина – 24,3 %, макролидов – 21,6 % [4]. Целью настоящего исследования является анализ ААД, вызванной *C. difficile* среди онкологических пациентов, находящихся в клинике онкологического центра им. Н.Н. Блохина.

Материал и методы

С апреля 2010 г. по ноябрь 2016 г. было обследовано 844 пациента с диареей на наличие токсинов А и В *C. difficile*. Все пациенты проходили лечение в онкологической клинике. У 100 больных (11,8 %) результат оказался положительным. Наличие в кале токсинов А и В *C. difficile* определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе miniVidas (BioMérieux SA, Франция). Положительным считали значение теста $\geq 0,37$.

Результаты

У 100 онкологических пациентов (42 мужчины и 58 женщин) результат оказался положительным. Средний возраст составил 50 лет (от 18 до 78 лет).

Молодой возраст (по данным ВОЗ, 25–44 года) – 30 %, средний возраст (44–60 лет) – 35 %, пожилой возраст (60–75 лет) – 31 %, старческий возраст (75–90 лет) – 4 %. Среднее время госпитализации составило 40 дней (от 9 до 164 дней), из них в среднем 24 дня до выявления заболевания. Пациентам, у которых наблюдалось 2–3 эпизода жидкого стула в сутки, устанавливали диагноз диареи I степени, от 4 до 6 эпизодов в сутки или несколько раз ночью – II степени, более 10 раз в сутки – III степени (табл. 1). Чаще всего ААД наблюдалась у пациентов с опухолями ЖКТ ($p \leq 0,2$), гемобластомами ($p \leq 0,2$) и с новообразованиями женской репродуктивной системы – от 14 до 27 % (табл. 2).

Из общего контингента больных, включенных в исследование, принимали антибиотики 46 % пациентов, получали химиотерапию – 9 %, оперативное лечение – 2 %, в 43 % наблюдений – лечение было комбинированным (химио- и антибиотикотерапия, операция). Частота назначения антибактериальных препаратов у госпитализированных пациентов с ААД до начала развития заболевания представлена в табл. 3. В 87 % случаев пациенты принимали цефалоспорины ($p \leq 0,001$), фторхинолоны и карбапенемы – 39 % и 31 % соответственно.

Обсуждение

Результаты, полученные нами, схожи с данными исследований, проведенных в других странах. В частности, в Бразилии ААД наблюдалась у 12,7 % пациентов, большинство из них были женщины (61,9 %) [8], в Нидерландах – 7 % [5]. По результатам российского проспективного многоцентрового исследования женщины с положительным токсином на *Clostridium difficile* составили 54,8 % [9]. Считается, что женщины страдают от диареи во время госпитализации чаще, что можно объяснить применением антибиотиков для лечения инфекций мочевыводящих путей [4].

Заболеваемость у пожилых людей в 5–10 раз выше, чем у молодых [10]. При этом большинство (96 %) онкологических пациентов заболевают в возрасте моложе 75 лет. Известно, что в процессе старения состав микрофлоры кишечника изменяется. Наблюдается уменьшение лактобактерий, бифидобактерий и увеличение энтеробактерий. У здоровых пожилых людей обычно выявляется большое разнообразие бактериоидов, а у пациентов с ААД их количество снижено [11]. В нашем исследовании большинство пациентов относилось к

Таблица 1

Клинические проявления ААД у онкологических пациентов

Симптомы ААД	Число больных (n=100)
Диарея I степени	45 (45 %)
Диарея II степени	43 (43 %)
Диарея III степени	12 (12 %)
T < 37 °C	35 (35 %)
T от 37,0 °C до 37,9 °C	21 (21 %)
T ≥ 38,0 °C	44 (44 %)
Лейкопения (<3,4×10 ⁹ /л)	23 (23 %)
Лейкоциты (3,5–10,0×10 ⁹ /л)	41 (41 %)
Лейкоцитоз (>11,0×10 ⁹ /л)	36 (36 %)

Таблица 2

Больные с различными злокачественными заболеваниями, у которых развилась ААД

Виды злокачественных опухолей	Число больных (n=100)
Опухоли ЖКТ	27 (27 %)
Гемобласты	26 (26 %)
Опухоли женской репродуктивной системы	14 (14 %)
Опухоли молочной железы	6 (6 %)
Опухоли дыхательной системы	6 (6 %)
Опухоли опорно-двигательного аппарата	6 (6 %)
Опухоли мочевыделительной системы	5 (5 %)
Опухоли яичка и предстательной железы	4 (4 %)
Опухоли щитовидной железы	2 (2 %)
Опухоли кожи	2 (2 %)
Опухоли ЦНС	1 (1 %)
Рак тимуса	1 (1 %)

Таблица 3

Частота назначения антибактериальных препаратов у госпитализированных пациентов с ААД до начала развития заболевания

Группы антибиотиков	Частота назначений
Цефалоспорины	87 %
Фторхинолоны	39 %
Карбапенемы	31 %
Пенициллины	22 %
Метронидазол	23 %
Ванкомицин	12 %
Аминогликозиды	6 %
Сульфаметоксазол/триметоприм	6 %
Тетрациклины	3 %
Оксазолидиноны	5 %
Другие группы	3 %

среднему возрасту ($p=0,05$), но значимых различий между количеством больных молодого и пожилого возраста не выявлено.

Длительность госпитализации у онкологических пациентов больше в связи с особенностями лечения. При этом пребывание в стационаре увеличивает риск развития диареи, так как споры *C. difficile* сохраняются во внутрибольничной среде в течение нескольких мес. Несмотря на регулярную уборку палат, уровень контаминации спорами может достигать 8 % [12], а в палатах, где находятся пациенты с ААД, – 49 % [4]. Возможен также межбольничный перенос спор токсигенных *C. difficile* бессимптомными носителями [10].

Основным фактором риска развития ААД является антибиотикотерапия, так как при этом происходит гибель нормальной микрофлоры. По данным разных авторов, от 70 до 95 % пациентов принимали антибиотики в последние 3 мес до начала развития диареи [2, 4–7, 13, 14]. По данным нашего исследования, цефалоспорины вызвали диарею чаще других антибиотиков – 87 % ($p \leq 0,001$), так как эти препараты обычно являются стартовой антибактериальной терапией у онкологических пациентов с фебрильной нейтропенией и при других инфекционных осложнениях. В литературе указано несколько групп антибиотиков, связанных с развитием ААД, к ним относятся це-

фалоспорины, фторхинолоны, пенициллины [3, 4, 15]. В исследовании, проведенном в Сербии среди госпитализированных пациентов, было показано, что частота развития ААД после приема цефалоспоринов составила 62,1 %, фторхинолонов – 56,7 %, пенициллинов – 32,7 %, аминогликозидов – 32,4 %, карбапенемов – 16,2 %, клиндамицина – 24,3 %, макролидов – 21,6 %. [4]. По данным исследования, проведенного в Тайване, развитие ААД после приема пенициллинов составило 74,4 % [16]. По данным американских ученых, ААД развивалась в 48 % после приема β -лактамов антибиотиков [17].

У онкологических пациентов в 88 % отмечалась диарея II и III степени. По данным других исследователей, из 73 пациентов с ААД у 24,7 % наблюдалась I степень диареи, у 35,6 % – II степень, у 39,7 % – III степень с более длительным течением [4], что может быть связано с поздней диагностикой. По данным литературы, другими наиболее

частыми клиническими проявлениями ААД является лихорадка, которая встречается в 34 % случаев, и лейкоцитоз – в 67 % [17].

Заключение

Обобщая полученные данные, мы отметили, что средний возраст онкологических пациентов с ААД ниже, чем у пациентов больниц общего профиля. Антибиотикоассоциированная диарея чаще наблюдалась у пациентов с опухолями органов ЖКТ ($p \leq 0,2$) и гемобластомами ($p \leq 0,2$). Значимых различий в частоте возникновения диареи I и II степени не обнаружено ($p > 0,05$). Женщины ($p \leq 0,02$) болели чаще, чем мужчины. Одним из predisposing факторов является применение антибиотиков (89 %). Наиболее часто развитие ААД у онкологических пациентов связано с назначением цефалоспоринов ($p < 0,001$). У онкологических пациентов при возникновении диареи необходимо проводить анализ кала на токсины А и В *C. difficile*, что способствует снижению летальности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Harvala H., Alm E., Akerlund T., Rizzardi K. Emergence and spread of moxifloxacin – resistant *Clostridium difficile* ribotype 231 in Sweden between 2006 and 2015. *New Microbes New Infect.* 2016 Sep 16; 14: 58–66. doi: 10.1016/j.nmni.2016.09.002.
2. Seugendo M., Mshana S.E., Hokororo A., Okamo B., Mirambo M.M., Muller L., Gunka K., Zimmermann O., Grob U. *Clostridium difficile* infections among adults and children in Mwanza/Tanzania: is it an underappreciated pathogen among immunocompromised patients in sub-Saharan Africa? *New Microbes New Infect.* 2015 Oct 9; 8: 99–102. doi: 10.1016/j.nmni.2015.09.016.
3. Lin H.J., Hung Y.P., Liu H.C., Lee J.C., Lee C.I., Wu Y.H., Tsai P.J., Ko W.C. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic *C. difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Apr; 48 (2): 183–9. doi: 10.1016/j.jmii.2013.08.003.
4. Predrag S. Analysis of risk factors and clinical manifestations associated with *Clostridium difficile* disease in Serbian hospitalized patients. *Braz J Microbiol.* 2016 Oct-Dec; 47 (4): 902–910. doi: 10.1016/j.bjm.2016.07.011.
5. Hensgens M.P., Dekkers O.M., Demeulemeester A., Buiting A.G., Bloembergen P., van Benthem B.H., Le Cessie S., Kuijper E.J. Diarrhoea in general practice: When should a *Clostridium difficile* infection be considered? Results of a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Dec; 20 (12): O1067–74. doi: 10.1111/1469-0691.12758.
6. Varkonyi I., Rakoczi E., Misak O., Komaromi E., Karolos L., Lampe Z., Szilvassy Z. Findings of a hospital surveillance – based outcome evaluation study for *Clostridium difficile*-associated colitis. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Oct; 20 (10): 1085–90. doi: 10.1111/1469-0691.12652.
7. Lai C.C., Lin S.H., Tan C.K., Liao C.H., Huang Y.T., Hsuen P.R. Clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection in a medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014 Dec; 47 (6): 491–6. doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.007.
8. Fraga E.G., Nicodemo A.C., Sampaio J.L.M. Antimicrobial susceptibility of Brazilian *Clostridium difficile* strains determined by agar dilution and disk diffusion. *Braz J Infect Dis.* 2016 Sep-Oct; 20 (5): 476–81. doi: 10.1016/j.bjid.2016.07.004.
9. Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В., Сухина М.А., Журавель С.В., Белоусова Е.А., Ивашкин В.Т., Горюнов С.В., Прохорович Е.А., Каменева Т.Р., Самсонов А.А., Яковенко А.В., Казаков С.В. Распространенность *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19 (4): 268–274.
10. Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В., Сухина М.А., Журавель С.В., Белоусова Е.А., Ивашкин В.Т., Горюнов С.В., Прохорович Е.А., Каменева Т.Р., Самсонов А.А., Яковенко А.В., Казаков С.В. A prevalence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients (results of a Russian prospective multicenter study). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017; 19 (4): 268–274. (in Russian).
11. Awali R.A., Kandipalli D., Pervaiz A., Narukonda S., Qazi U., Trehan N., Chopra T. Risk factors associated with interfacility transfers among patients with *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control.* 2016 Sep 1; 44 (9): 1027–31. doi: 10.1016/j.ajic.2016.03.037.
12. Lagier J.C. Gut microbiota and *Clostridium difficile* infections. *J Hum Microbiome.* 2016; 2: 10–14.
13. Janoir C. Virulence factors of *Clostridium difficile* and their role during infection. *Anaerobe.* 2016 Feb; 37: 13–24. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.10.009.
14. Дмитриева Н.В., Ключникова И.А., Шильникова И.И. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея (Обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 1: 46–53. [Дмитриева Н.В., Ключникова И.А., Шильникова И.И. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2014; (1): 46–53. (in Russian)].
15. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Варлан Г.В., Вострикова Т.Ю. Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций. М., 2015. 304–312. [Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Варлан Г.В., Вострикова Т.Ю. Antimicrobial chemotherapy inside hospital infections. Moscow, 2015. 304–312. (in Russian)].
16. Шильникова И.И., Дьякова С.А., Кулага Е.В., Соколова Е.Н., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Идентификация и чувствительность к антибиотикам *Clostridium difficile*, выделенных при инфекционных осложнениях у онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (7): 439–44. [Shilnikova I.I., Dyakova S.A., Kulaga E.V., Sokolova E.N., Tereshchenko I.V., Dmitrieva N.V. Identification and sensitivity of clostridia to antibiotics, including *Clostridium difficile*, isolated from infectious complications in cancer patients. *Clinical Laboratory Diagnosis.* 2016; 61 (7): 439–44. (in Russian)].
17. Rodrigues-Varon A., Munoz O.M., Pulido-Arenas J., Amado S.B., Tobon-Trujillo M. Antibiotic-associated diarrhea: Clinical characteristics and the presence of *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017 Apr-Jun; 82 (2): 129–133. doi: 10.1016/j.rgm.2016.10.003.
18. Daniel A., Rapose A. The evaluation of *Clostridium difficile* infection (CDI) in a community hospital. *J Infect Public Health.* 2015 Mar-Apr; 8 (2): 155–60. doi: 10.1016/j.jiph.2014.08.002.

Поступила/Received 17.04.18
Принята в печать/Accepted 11.06.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ключникова Ирина Александровна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dr.klyuchnikova@yandex.ru.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875. AuthorID (РИНЦ): 710090. Author ID (Scopus): 6701329760.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191. AuthorID (РИНЦ): 710236. Author ID (Scopus): 57200538935.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 1991-2017. AuthorID (РИНЦ): 266234. Author ID (Scopus): 6603332319.

Терещенко Инна Васильевна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: in.ter68@inbox.ru. SPIN-код: 3185-9586. AuthorID (РИНЦ): 929834. Author ID (Scopus): 57193277015.

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. AuthorID (РИНЦ): 243733. Author ID (Scopus): 56338598600.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Klyuchnikova, MD, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dr.klyuchnikova@yandex.ru.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. Author ID (Scopus): 6701329760.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. Author ID (Scopus): 57200538935.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nbagirova@mail.ru. Author ID (Scopus): 6603332319.

Inna V. Tereshchenko, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru. Author ID (Scopus): 57193277015.

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. Author ID (Scopus): 56338598600.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104
УДК: 616-006.04-08:612.017.11:575.853:615.37

Для цитирования: *Боробова Е.А., Жеравин А.А.* Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 97–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104.
For citation: *Borobova E.A., Zheravin A.A.* Natural killer cells in immunotherapy for cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 97–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104.

НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ В ИММУНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.А. Боробова^{1,2}, А.А. Жеравин¹

Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина,
г. Новосибирск, Россия¹
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. E-mail: borobova-elena@rambler.ru¹
Федеральное бюджетное учреждение науки государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия²
Россия, 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область²

Аннотация

Злокачественные новообразования находятся на втором месте среди причин смертности после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поздняя диагностика и низкая эффективность классических методов терапии являются причиной снижения общей выживаемости онкологических пациентов. В связи с этим возникает необходимость в разработке современных методов, позволяющих эффективно бороться с опухолевыми клетками. За последние десятилетия в лечении онкологических заболеваний были достигнуты впечатляющие успехи, обусловленные созданием препаратов таргетной терапии. Кроме того, минувший год ознаменовался введением в клиническую практику двух препаратов на основе CAR-T-лимфоцитов, предназначенных для лечения гематологических опухолей. Это, в свою очередь, послужило причиной для увеличения интереса ученых к такому направлению, как адаптивная иммунотерапия. Весьма привлекательным в этом отношении является подход с использованием клеток врожденного иммунитета, а именно натуральных киллеров, играющих ключевую роль в противоопухолевом иммунитете. В обзоре описаны природные свойства и функции натуральных киллеров, а также проанализированы основные стратегии лечения злокачественных заболеваний с использованием НК-клеток.

Ключевые слова: иммунотерапия, натуральные киллеры, врожденный иммунитет, химерный антигенный рецептор, клетки NK-92, АЗКЦ, противоопухолевая активность.

NATURAL KILLER CELLS IN IMMUNOTHERAPY FOR CANCER

E.A. Borobova^{1,2}, A.A. Zheravin¹

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia¹
15, Rechkunovskaya Street, 630055-Novosibirsk, Russia. E-mail: borobova-elena@rambler.ru¹
Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»,
Koltsovo, Novosibirsk, Russia²
Koltsovo-630559, Novosibirsk Region, Russia²

Abstract

Cancer is the second leading cause of death worldwide behind cardiovascular diseases. Late stage of cancer at diagnosis and low efficacy of traditional cancer treatments result in low survival rate in cancer patients. Modern techniques to kill tumor cells are therefore needed. Over the last decade novel anticancer treatments

have emerged from advances in our understanding of tumor cell biology, and a number of molecular and biologic targets have been identified. Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T cell) therapy is a novel adoptive immunotherapy, which is used predominantly in the treatment of hematological malignancies. Moreover, it has been evidenced that cells of the innate immune system are key players at initiating and regulating adaptive immune responses. Studies focusing on innate immune cells for cancer immunotherapy show promising results. In this review, we describe functions of natural killer cells and analyze the rationale for using natural killer cells in cancer therapy.

Key words: immunotherapy, natural killer cells, innate immunity, chimeric antigen receptor, NK-92 cells, ADCC, antitumor activity.

Введение

Злокачественные новообразования находятся на втором месте (15,5 %) в структуре смертности после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Недостаточная эффективность традиционных методов лечения обусловлена не только поздней диагностикой, но и резистентностью отдельных форм злокачественных новообразований к проводимым схемам системной терапии. Около 40 % злокачественных новообразований диагностируются на III–IV стадиях, более 90 % пациентов погибают от метастатического поражения отдаленных органов [1]. В связи с этим возникает необходимость в разработке современных методов терапии, позволяющих с одинаковой эффективностью бороться как с клетками первичного опухолевого очага, так и с циркулирующими в периферической крови, которые являются источниками отдаленных метастазов.

За последние десятилетия существенный прогресс достигнут в области иммунотерапии, которая выступает в качестве четвертой модальности в лечении онкологических заболеваний, наряду с хирургическим лечением, лучевой и химиотерапией. Были разработаны многочисленные иммунотерапевтические стратегии, продемонстрировавшие свою безопасность и эффективность в ряде клинических испытаний. Иммунотерапия в настоящий момент включает такие направления, как создание ингибиторов контрольных путей, нативные и конъюгированные с химиопрепаратами или радиоактивными частицами антитела, противоопухолевые вакцины, а также адаптивная клеточная терапия. Настоящий прорыв был совершен в онкогематологии, связанный с разработкой и внедрением в клиническую практику препаратов на основе Т-лимфоцитов, несущих химерные рецепторы антигена (CAR). Несмотря на достигнутые успехи, метод имеет определенные ограничения в терапии солидных опухолей, обусловленные серьезными побочными эффектами. Наиболее перспективной в этом отношении выглядит стратегия использования эффекторных клеток врожденного иммунитета, в частности натуральных киллеров (НК), обладающих высоким противоопухолевым потенциалом. Полученные результаты многочисленных исследований позволяют оценить безопасность и эффективность терапии на основе НК-клеток.

Статья посвящена описанию природы натуральных киллеров, их функциональных особенностей и роли в противоопухолевом иммунитете, кроме того, в ней рассмотрены основные стратегии использования НК-клеток в иммунотерапии злокачественных новообразований.

Основные свойства и функции натуральных киллеров

Натуральные киллеры, впервые описанные в 1975 г., представлены популяцией крупных гранулярных клеток костно-мозгового происхождения. Основным компонентом гранул натуральных киллеров являются белки перфорин и гранзим В. Среди клеток периферической крови 15 % приходится на долю НК-клеток с фенотипом CD 56^{dim} CD 16⁺, обладающих наибольшей цитотоксической активностью, в то время как в печени, лимфоузлах и миндалинах локализованы натуральные киллеры с фенотипом CD 56^{bright} CD 16^{dim}, продуцирующие интерферон-гамма (ИФН-γ) и выполняющие преимущественно регуляторную функцию. Фенотипическое разнообразие НК-клеток в организме определяется присутствующими на поверхности многочисленными активирующими и ингибиторными рецепторами. К ним относятся ингибиторные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR) (KIR-2DL и KIR-3DL) и B1 (LILRB1), активирующие рецепторы естественной цитотоксичности (NCR) (NKp46, NKp30 и NKp44). На поверхности НК-клеток также экспрессируются цитотоксические (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/Н и NKG2F) и ингибиторные (CD94/NKG2A/В) рецепторы класса лектинов С-типа и др. Процесс созревания НК-клеток ассоциирован с изменением экспрессии некоторых поверхностных рецепторов. Наличие на мембране рецептора NKG2A характерно для незрелых НК-клеток, в то время как маркер CD57 появляется преимущественно на терминальных стадиях дифференцировки [2]. Индукция созревания натуральных киллеров происходит под влиянием провоспалительных цитокинов в условиях формирования иммунного ответа. При этом сигналы от активационных и ингибиторных поверхностных рецепторов обеспечивают оптимальную функциональную активность НК-клеток.

Важной особенностью натуральных киллеров, отличающей их от клеток адаптивного иммуни-

тета, является способность распознавать раковые антигены без участия молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС). Кроме того, натуральные киллеры способны узнавать и проявлять цитотоксическую активность по отношению к собственным клеткам организма, на мембране которых отмечается низкий уровень экспрессии молекул МНС I класса. Снижение уровня экспрессии молекул МНС I класса, как правило, является сигналом, свидетельствующим о повреждении клетки или злокачественном перерождении. Благодаря наличию свойства распознавать измененные собственные клетки организма естественные киллеры играют одну из ключевых ролей в осуществлении противоопухолевого надзора [2–5]. Исследование противоопухолевой активности натуральных киллеров подтвердило наличие у них способности вызывать гибель опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [6, 7].

Противоопухолевый потенциал натуральных киллеров реализуется с участием нескольких механизмов. Одним из таких механизмов является продукция перфорина и гранзима В, индуцирующих апоптоз в клетках-мишенях. Для НК-клеток также характерно наличие способности вызывать рецептор-опосредованный апоптоз с помощью продукции белков FasL (Fas ligand) и TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). Помимо этого, натуральные киллеры продуцируют оксид азота, вызывающий нарушение метаболических процессов и гибель раковых клеток. Непрямая противоопухолевая активность НК-клеток реализуется с помощью секреции ИФН- γ , фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), регулирующих процесс Т-клеточного иммунного ответа [8].

Рецепторы, присутствующие на поверхности натуральных киллеров, играют ключевую роль в осуществлении противоопухолевого надзора. К ним относятся трансмембранный белок NKG2D (Natural Killer Group 2D), узнающий секретируемые раковыми клетками белков «стресса» МНС-ассоциированная последовательность-А (MICA) и МНС-ассоциированная последовательность-В (MICB), которые, как правило, слабо экспрессируются в нормальных клетках [9, 10]. В результате повреждения уровень продукции MICA и MICB в клетке существенно повышается. Проведенные исследования показали высокий уровень продукции MICA и MICB клетками меланомы, гепатоцеллюлярной карциномы и др. [11]. Помимо этого, могут встречаться растворимые формы MICA/B, образующиеся в результате слущивания с поверхности опухолевой клетки и накапливающиеся в крови. Растворимые формы MICA/B могут связываться с NKG2D рецептором, блокируя цитотоксическую активность НК клеток. Другим рецептором, рас-

познающим сигналы с поверхности поврежденной клетки, является DNAM-1 (DNAX Accessory Molecule-1). Активация рецептора DNAM-1 приводит к индукции цитотоксической и ИФН- γ продуцирующей активности. Помимо этого, на поверхности натуральных киллеров присутствуют рецепторы Fc γ RIIIA и Fc γ RIIC к Fc фрагменту антител, опосредующие антител-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). Модуляция сигналов с поверхностных рецепторов позволяет регулировать функциональную активность НК-клеток [6, 12–14].

НК-клетки памяти

В настоящее время существует понятие иммунологической памяти для НК-клеток, наделенных свойствами клеток адаптивного иммунитета и обладающих способностью распознавать и элиминировать патогены в ответ на их повторное попадание в организм. Впервые идея о существовании НК-клеток памяти появилась в 2006 г. в исследованиях, проведенных на модели мышей, лишенных Т- и В-лимфоцитов, которым вводили гаптены (2,4-динитрофлуоробензин и оксазолон). Повторное введение гаптенных приводило к формированию более выраженного иммунного ответа за счет присутствия НК-клеток памяти [15, 16]. Первичным местом локализации НК-клетки памяти на начальных этапах считалась печень. В результате дальнейших исследований НК-клетки памяти были обнаружены в селезенке, легких, почках и других лимфоидных органах, а также свободно циркулирующие в периферической крови [17, 18]. В настоящее время описаны несколько популяций естественных киллеров, обладающих признаками иммунологической памяти. Образование первой популяции антиген-специфических НК-клеток происходит в результате контакта с вирусами или гаптенами. Другая популяция НК-клеток памяти образуется под влиянием провоспалительных цитокинов и является инструментом неспецифического иммунного ответа. В последнее время рассматривается потенциальная возможность использования таких клеток для иммунотерапии онкологических заболеваний. Фактически НК-клетки памяти можно характеризовать как клетки, обладающие высоким уровнем цитотоксической активности. В системе *in vitro* получение клеток, обладающих подобными характеристиками, возможно при создании оптимальных условий культивирования с использованием коктейля ростовых факторов, активирующих пролиферативную и цитотоксическую активность естественных киллеров [19].

Возможности использования натуральных киллеров для иммунотерапии онкологических заболеваний

Высокий противоопухолевый потенциал естественных киллеров делает их привлекательным

инструментом в лечении злокачественных новообразований. Первые попытки лечения злокачественных новообразований с использованием НК-клеток были предприняты научным коллективом под руководством S.A. Rosenberg в Национальном институте рака [20]. Получены результаты клинических испытаний, доказывающих безопасность и эффективность применения натуральных киллеров. Кроме того, технология с использованием НК-клеток обладает существенными преимуществами по сравнению с адаптивной иммунотерапией на основе Т-лимфоцитов. Дело в том, что при введении НК-клеток фактически исключается возможность развития реакции «трансплантат против хозяина». Кроме того, НК-клетки не обладают выраженной цитотоксической активностью по отношению к нормальным клеткам органов и тканей (печени, легких, почек, мышечной ткани и др.), что, в свою очередь, снижает уровень риска развития побочных эффектов от проводимой терапии. Результаты клинических исследований показали, что при использовании НК-клеток практически не наблюдаются побочные эффекты, обусловленные реакцией «трансплантат против хозяина» в сравнении с иммунотерапией на основе активированных Т-лимфоцитов. Небольшая продолжительность жизни активированных НК-клеток и наличие поверхностных ингибиторных рецепторов, модулирующих функциональную активность, также вносят вклад в снижение рисков развития побочных эффектов от иммунотерапии.

Тем не менее, несмотря на видимые преимущества и перспективность, технология на основе НК-клеток не получила широкого применения. Существенным препятствием в этом являются трудоемкость и значительные финансовые затраты, связанные с получением натуральных киллеров в достаточном количестве. Помимо этого, существуют определенные трудности, возникающие при использовании аутологичных НК-клеток, обусловленные качественным и количественным дефектом популяции натуральных киллеров периферической крови онкологических больных. В связи с этим терапевтические подходы могут быть направлены на модуляцию вышеописанных дефектов как *in vivo*, так и *in vitro* [21].

Аутологичные НК-клетки

Технология на основе аутологичных НК-клеток представляет собой метод выделения НК-клеток самого больного с целью их дальнейшей активации в системе *ex vivo* в присутствии цитокинов. На начальных этапах исследования было выявлено, что для поддержания активности выделенных из периферической крови НК-клеток в системе *ex vivo* требуется присутствие в среде для культивирования интерлейкина-2 (ИЛ-2). В таких условиях на 3–5-е сутки культивирования наблюдается увеличение степени экспрессии поверхностных маркеров натуральных киллеров,

свидетельствующих об их активации. Было также замечено, что важным фактором, влияющим на жизнеспособность натуральных киллеров в системе *ex vivo*, является присутствие аутологичных Т-лимфоцитов. В результате проведенных экспериментов было показано, что изолированная популяция НК-клеток периферической крови обладает короткой продолжительностью жизни и низким уровнем цитотоксической активности. При культивировании в тех же условиях смешанной с лимфоцитами популяции клеток уровень жизнеспособности натуральных киллеров существенно повышался [22]. В качестве факторов, индуцирующих пролиферативную и функциональную активность натуральных киллеров, в некоторых случаях используется комбинация ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 и ИЛ-21. В таких условиях удается получить лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), обладающие высоким уровнем цитотоксической активности [8, 23]. Процесс культивирования НК-клеток *ex vivo* в присутствии ростовых факторов направлен как на индукцию пролиферативной активности, так и на восстановление оптимального уровня экспрессии поверхностных активирующих рецепторов. Была также отмечена ключевая роль аминокислоты аргинина в процессе созревания натуральных киллеров. Полное отсутствие аминокислоты аргинина в среде для культивирования, как показали результаты исследования, приводило к снижению цитотоксической активности натуральных киллеров на 70 %. При добавлении аргинина функциональная активность НК-клеток восстанавливалась [24]. Примером терапии с использованием аутологичных НК-клеток является I фаза клинических испытаний, проведенных с участием пациентов с множественной миеломой. В исследованиях оценивался противоопухолевый эффект терапии, основанной на введении аутологичных активированных *ex vivo* натуральных киллеров после проведенного курса химиотерапии. Активация аутологичных НК-клеток в этом случае осуществлялась с помощью совместного культивирования с генетически-модифицированной линией клеток K562-mb15-41BBL, обладающей способностью продукции ИЛ-15 и 41BBL(4-1BB ligand), вызывающих активацию и пролиферацию натуральных киллеров. В результате терапии у 4 из 5 пациентов наблюдалась стабилизация процесса, у 2 пациентов был зарегистрирован длительный иммунный ответ [25].

Несмотря на привлекательность метода иммунотерапии на основе аутологичных НК-клеток, клинический эффект от их введения остается неоправданно низким, что, в свою очередь, может быть обусловлено присутствием на поверхности ингибиторных KIR рецепторов, узнающих молекулы МНС I класса на опухолевой клетке. Активация KIR рецепторов негативно регулирует цитотоксическую активность натуральных киллеров.

Аллогенные НК-клетки

Обойти проблему, сопряженную с активацией ингибиторных KIR рецепторов, позволяет подход на основе аллогенных НК-клеток. Безопасность и эффективность применения аллогенных НК-клеток была продемонстрирована в клинических испытаниях на различных моделях онкологических заболеваний [26–28]. Так, у больных раком молочной железы наблюдался противоопухолевый эффект после введения аллогенных НК-клеток в комбинации с подкожным введением ИЛ-2. Кроме того, перед введением аллогенных НК-клеток проводился курс химиотерапии с целью увеличения толерантности иммунной системы реципиента к вводимым донорским НК-клеткам. Результаты исследований показали, что уровень иммунного ответа, вызванного введением аллогенных натуральных киллеров, превосходил по интенсивности иммунный ответ, индуцируемый аутологичными НК-клетками (NCT00376805). Другим доказательством эффективности применения аллогенных НК-клеток являются эксперименты, проведенные в группах пациентов с острой миелоидной лейкемией. В этом случае введение аллогенных НК-клеток приводило к увеличению безрецидивной выживаемости в 25 %. В настоящее время успех с применением технологии на основе натуральных киллеров получен в большей степени в онкогематологии. Для этих целей активация НК-клеток *ex vivo* достигается с помощью их совместного культивирования с линией клеток хронической миелоидной лейкемии K 562. Характерной особенностью линии клеток K 562 является наличие свойства продуцировать ИЛ-15 или ИЛ-21 и 4-1BB [29–31]. В результате проведенных клинических испытаний у пациентов с CD20 позитивной (CD 20+) В-клеточной лимфомой доказана эффективность применения натуральных киллеров, полученных в результате активации в присутствии линии клеток K 562 [32]. Еще одной альтернативой технологии на основе аутологичных НК-клеток является гаплоидентичная трансплантация, в основе которой лежит 50 % тканевая совместимость донора и реципиента. Клинические исследования гаплоидентичной трансплантации были проведены у пациентов с острой миелоидной лейкемией, в результате которых наблюдался специфический противоопухолевый ответ у 26 % больных [28].

Несмотря на доказанный терапевтический эффект введения аллогенных НК-клеток, метод сопряжен с определенными трудностями, вызванными поиском подходящего донора. Кроме того, в большинстве случаев для достижения выраженного терапевтического эффекта требуется многократное введение аллогенных НК-клеток, в связи с чем возникает необходимость получения большого количества аллогенных НК-клеток.

Клетки линии NK-92

Для преодоления ограничений, связанных с трудоемкостью получения достаточного количества активированных *ex vivo* НК-клеток, была разработана технология с использованием линии клеток NK-92, полученных от пациента со злокачественной неходжкинской лимфомой. Отличительной особенностью линии клеток NK-92 является высокий уровень цитотоксической активности по отношению к раковым клеткам. Противоопухолевая активность клеток линии NK-92 была показана в I фазе клинических испытаний у пациентов с почечно-клеточной карциномой и меланомой. Результаты исследований продемонстрировали безопасность использования клеток линии NK-92. Более того, линия NK-92 стала одной из первых эффекторных клеток, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для иммунотерапии меланомы [33].

Доказательства противоопухолевой активности клеток линии NK-92 были также получены в результате клинических испытаний, проведенных в группах пациентов с меланомой и раком легких [33, 34]. Важным преимуществом клеток линии NK-92 является возможность получения их в достаточном количестве *ex vivo*, что, в свою очередь, исключает необходимость значительных финансовых затрат. В сравнении с первичными НК-клетками, выделенными из периферической крови, клетки линии NK-92 с большей эффективностью поддаются трансдукции, что дает основания для их широкого использования в области CAR-технологий.

CAR-технологии

CAR-технологии широко применяются для усиления специфической активности эффекторных клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Данная платформа базируется на создании клеток, несущих химерный антигенный рецептор, селективно узнающий антигены на поверхности опухолевой клетки. В этом отношении ключевым фактором является выбор оптимальных мишеней – опухолевых антигенов, позволяющих с высокой долей вероятности отличить опухолевую клетку от нормальной.

В ежегодном докладе Американского общества клинической онкологии CAR T-клеточная терапия была названа главным достижением 2017 г. Основанием для этого стало внедрение в клиническую практику препаратов на основе CAR-T-лимфоцитов, одобренных FDA для лечения гематологических опухолей. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи CAR-T-клеточной терапии в онкогематологии, при терапии солидных опухолей не удалось достичь желаемых результатов. Более того, терапия солидных опухолей CAR T-лимфоцитами сопряжена с серьезными побочными эффектами [35]. Помимо Т-лимфоцитов, в осно-

вы для CAR-технологий используют также клетки врожденного иммунитета, а именно натуральные киллеры. Для получения НК-клеток, содержащих химерный рецептор, как правило, используется клеточная линия NK-92. Первые попытки генетической модификации линии NK-92 были предприняты с целью получения клеток, несущих на поверхности высокоаффинный рецептор FcγRIIIa (CD 16) к Fc фрагменту иммуноглобулинов, принимающий участие в реакции антител-зависимой клеточной цитотоксичности. Результаты *ex vivo* и *in vivo* проведенных исследований показали способность генетически модифицированных клеток NK-92, несущих химерный рецептор FcγRIIIa, увеличивать эффективность терапии на основе моноклональных антител (МКА) [36–39]. Использование клеток NK-92, несущих на поверхности высокоаффинный рецептор для Fc фрагмента антител, позволяет существенно повысить уровень антител-зависимой клеточной цитотоксичности и может быть рекомендовано для применения в комбинации с МКА в лечении злокачественных новообразований. Другим примером является получение клеток NK-92, экспрессирующих химерный рецептор к антигену ErbB2/HER2. Такие клетки, как выяснилось в результате исследований, обладали способностью *ex vivo* и *in vivo* вызывать гибель опухолевых клеток, экспрессирующих рецептор ErbB2/HER2 [40]. Помимо этого, были предприняты попытки по созданию генетически модифицированных клеток NK-92, несущих химерный рецептор, специфически узнающий CD19 на поверхности В-лимфоцитов. Эффективность применения таких НК-клеток показана при терапии В-клеточных опухолей [41]. Результаты исследований применения CAR НК-клеток, безусловно, свидетельствуют о перспективности данного направления в лечении онкологических заболеваний.

Заключение

В последнее время основное внимание направлено на разработку новых методов иммунотерапии, позволяющих эффективно бороться с опухолевыми клетками. Одним из таких подходов является адоптивная иммунотерапия, основанная на клеточных технологиях. Безопасность и эффективность терапии злокачественных новообразований с использованием эффекторных клеток врожденного и адаптивного иммунитета была продемонстрирована в ряде клинических испытаний. Не вызывает сомнений высокий цитотоксический потенциал натуральных киллеров, обладающих широким спектром противоопухолевой активности и принимающих участие на различных этапах иммунного ответа. Совершенно очевидно, что ключевым фактором, ответственным за адекватное функционирование НК-клеток, является совокупность сигналов от активирующих и ингибиторных рецепторов на их поверхности. Одним из вариантов клеточной иммунотерапии может выступать метод, направленный на активацию аутологических или аллогенных НК-клеток *ex vivo* в присутствии цитокинов. Не менее перспективной выглядит также стратегия получения CAR (Chimeric antigen receptor) НК-клеток, несущих химерный антигенный рецептор, что, в свою очередь, позволяет существенно повысить клинический эффект от проводимой терапии. Следует отметить, что эффективность клеточной иммунотерапии определяется не только качеством и количеством, а также частотой и дозой вводимых НК-клеток, активированных *ex vivo*. В связи с этим важным фактором является соблюдение баланса эффективности и безопасности проводимой терапии. Уникальные свойства натуральных киллеров, а также полученные в результате многочисленных исследований доказательства безопасности их применения дают основания для их использования в будущем в лечении злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. М., 2018. 4–5. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016. Moscow, 2018. 4–5. (in Russian)].
2. Strauss-Albee D.M., Fukuyama J., Liang E.C., Yao Y., Jarrell J.A., Drake A.L., Kinuthia J., Montgomery R.R., John-Stewart G., Holmes S., Blish C.A. Human NK cell repertoire diversity reflects immune experience and correlates with viral susceptibility. *Sci Transl Med*. 2015 Jul 22; 7 (297): 297ra115. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5722.
3. Mistry A.R., O'Callaghan C.A. Regulation of ligands for the activating receptor nkg2d. *Immunology*. 2007; 121 (4): 439–47. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02652.x.
4. Imai K., Matsuyama S., Miyake S., Suga K., Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*. 2000 Nov 25; 356 (9244): 1795–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03231-1.
5. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 Mar 25; 331 (6024): 1565–70. doi: 10.1126/science.1203486.
6. Lakshminanth T., Burke S., Ali T.H., Kimpfler S., Ursini F., Ruggeri L., Capanni M., Umansky V., Paschen A., Sucker A., Pende D., Groh V., Biassoni R., Höglund P., Kato M., Shibuya K., Schadendorf D., Anichini A., Ferrone S., Velardi A., Kärre K., Shibuya A., Carbone E., Colucci F. NCRs and DNAM-1 mediate NK cell recognition and lysis of human and mouse

- melanoma cell lines in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 2009 May; 119 (5): 1251–63. doi: 10.1172/JCI36022.
7. Borrego F., Larrucea S., Solana R., Tarazona R. NK cell-based cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2016 Jun 27; 7: 249. doi: 10.3389/fimmu.2016.00249.
8. Cheng M., Chen Y., Xiao W., Sun R., Tian Z. nk cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol*. 2013 May; 10 (3): 230–52. doi: 10.1038/cmi.2013.10.
9. Zhang T., Lemoi B.A., Sentman C.L. chimeric NK-receptor-bearing t cells mediate antitumor immunotherapy. *Blood*. 2005; 106 (5): 1544–51. doi: 10.1182/blood-2004-11-4365.
10. Barber A., Rynda A., Sentman C.L. Chimeric NKG2D expressing T cells eliminate immunosuppression and activate immunity within the ovarian tumor microenvironment. *J Immunol*. 2009 Dec 1; 183 (11): 6939–47. doi: 10.4049/jimmunol.0902000.
11. Waldhauer I., Steinle A. nk cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene*. 2008 Oct 6; 27 (45): 5932–43. doi: 10.1038/onc.2008.267.
12. Carlsten M., Norell H., Bryceson Y.T., Poschke I., Schedvins K., Ljunggren H.G., Kiessling R., Malmberg K.J. Primary human tumor cells expressing cd155 impair tumor targeting by down-regulating dnam-1 on nk cells. *J Immunol*. 2009 Oct 15; 183 (8): 4921–30. doi: 10.4049/jimmunol.0901226.
13. El-Sherbiny Y.M., Meade J.L., Holmes T.D., McGonagle D., Mac-
kie S.L., Morgan A.W., Cook G., Feyler S., Richards S.J., Davies F.E., Morgan G.J., Cook G.P. The requirement for dnam-1, nkg2d, and nkpb46

- in the natural killer cell-mediated killing of myeloma cells. *Cancer Res.* 2007; 67 (18): 8444–9. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-4230.
14. Sanchez-Correa B., Gayoso I., Bergua J.M., Casado J.G., Morgado S., Solana R., Tarazona R. Decreased expression of dnam-1 on nk cells from acute myeloid leukemia patients. *Immunol Cell Biol.* 2012 Jan; 90 (1): 109–15. doi: 10.1038/icb.2011.15.
15. O'Leary J.G., Goodarzi M., Drayton D.L., von Andrian U.H. T cell- and b cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *nature immunology.* 2006; 7 (5): 507–16. doi: 10.1038/ni1332. doi: 10.1038/ni1332.
16. Paust S., von Andrian U.H. Natural killer cell memory. *Nature Immunology.* 2011; 12 (6): 500–8.
17. Sun J.C., Beilke J.N., Lanier L.L. Adaptive J immune features of natural killer cells. *Nature.* 2009 Jan 29; 457 (7229): 557–61. doi: 10.1038/nature07665.
18. Sun J.C., Beilke J.N., Lanier L.L. J immune memory redefined: characterizing the longevity of natural killer cells. *Immunol Rev.* 2010 Jul; 236: 83–94. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00900.x.
19. Ni J., Miller M., Stojanovic A., Garbi N., Cerwenka A. Sustained effector function of il-12/15/18-preactivated nk cells against established tumors. *J Exp Med.* 2012 Dec 17; 209 (13): 2351–65. doi: 10.1084/jem.20120944.
20. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Chang A.E., Avis F.P., Leitman S., Linehan W.M., Robertson C.N., Lee R.E., Rubin J.T. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer-cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med.* 1987 Apr 9; 316 (15): 889–97.
21. Suck G., Linn Y.C., Tonn T. Natural killer cells for therapy of leukemia. *Transfus Med Hemother.* 2016 Mar; 43 (2): 89–95. doi: 10.1159/000445325.
22. Шубина И.Ж., Чикилева И.О., Михайлова И.Н., Демидов Л.В., Огородникова Е.В., Тазаев В.Н., Киселевский М.В. Активированные натуральные киллеры в клеточной иммунотерапии. *Российский иммунологический журнал.* 2012; 6 (15) 1: 71–9. [Shubina I.J., Chikileva I.O., Mikhailova I.N., Demidov L.V., Ogorodnikova E.V., Tazayev V.N., Kiselevsky M.V. Activated nk cells for cell-based immunotherapy. *Russian immunological journal.* 2012; 6 (15) 1: 71–9. (in Russian)].
23. Smyth M.J., Cretney E., Kershaw M.H., Hayakawa Y. Cytokines in cancer immunity and immunotherapy. *Immunol Rev.* 2004; 202: 275–93. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00199.x.
24. Oberlies J., Watzl C., Giese T., Luckner C., Kropf P., Müller I., Ho A.D., Munder M. Regulation of nk cell function by human granulocyte arginase. *J Immunol.* 2009 May 1; 182 (9): 5259–67. doi: 10.4049/jimmunol.0803523.
25. Leivas A., Perez-Martinez A., Blanchard M.J., Martín-Clavero E., Fernández L., Lahuerta J.J., Martinez-Lopez J. Novel treatment strategy with autologous activated and expanded natural killer cells plus anti-myeloma drugs for multiple myeloma. *Oncoimmunology.* 2016 Nov 22; 5 (12): e1250051. doi: 10.1080/2162402X.2016.1250051.
26. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E., Perruccio K., Shlomchik W.D., Tosti A., Posati S., Rogaia D., Frassonni F., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002 Mar 15; 295 (5562): 2097–100. doi: 10.1126/science.1068440.
27. Ruggeri L., Mancusi A., Perruccio K., Burchielli E., Martelli M.F., Velardi A. Natural killer cell alloreactivity for leukemia therapy. *J Immunother.* 2005; 28 (3): 175–82. doi: 10.1097/01.cji.0000161395.88959.1f.
28. Miller J.S., Soignier Y., Panoskaltis-Mortari A., McNearney S.A., Yun G.H., Fautsch S.K., McKenna D., Le C., Defor T.E., Burns L.J., Orchard P.J., Blazar B.R., Wagner J.E., Slungaard A., Weisdorf D.J., Okazaki I.J., McGlave P.B. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical nk cells in patients with cancer. *Blood.* 2005 Apr 15; 105 (8): 3051–7. doi: 10.1182/blood-2004-07-2974.
29. Denman C.J., Senyukov V.V., Somanchi S.S., Phatarpekar P.V., Kopp L.M., Johnson J.L., Singh H., Hurton L., Maiti S.N., Huls M.H., Champlin R.E., Cooper L.J., Lee D.A. Membrane-bound il-21 promotes sustained ex vivo proliferation of human natural killer cells. *PLoS One.* 2012; 7 (1): e30264. doi: 10.1371/journal.pone.0030264.
30. Fujisaki H., Kakuda H., Imai C., Mullighan C.G., Campana D. Replicative potential of human natural killer cells. *Br J Haematol.* 2009 Jun; 145 (5): 606–13. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07667.x.
31. Laptewa N., Durett A.G., Sun J., Rollins L.A., Huye L.L., Fang J., Dandekar V., Mei Z., Jackson K., Vera J., Ando J., Ngo M.C., Coustan-Smith E., Campana D., Szmania S., Garg T., Moreno-Bost A., Vanrhee F., Gee A.P., Rooney C.M. Large-scale ex vivo expansion and characterization of natural killer cells for clinical applications. *Cytotherapy.* 2012 Oct; 14 (9): 1131–43. doi: 10.3109/14653249.2012.700767.
32. Chu Y., Ayello J., Hochberg J., Murphy J., Stier A., Cairo M.S. Genetically engineered natural killer (nk) cell immunotherapy for poor risk b-cell (cd20(+)) leukemia and lymphoma (l/l). *Cancer Res.* 2012; 72. doi: 10.1158/1538-7445.am2012-3511.
33. Arai S., Meagher R., Swearingen M., Myint H., Rich E., Martinson J., Klingemann H. J infusion of the allogeneic cell line nk-92 in patients with advanced renal cell cancer or melanoma: a phase i trial. *Cytotherapy.* 2008; 10 (6): 625–32. doi: 10.1080/14653240802301872.
34. Tonn T., Schwabe D., Klingemann H.G., Becker S., Esser R., Koehl U., Suttrop M., Seifried E., Ottmann O.G., Bug G. Treatment of patients with advanced cancer with the natural killer cell line nk-92. *Cytotherapy.* 2013 Dec; 15 (12): 1563–70. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.06.017.
35. Hinrichs C.S., Rosenberg S.A. Exploiting the curative potential of adoptive t-cell therapy for cancer. *immunological reviews.* 2014; 257 (1): 56–71. doi: 10.1111/imr.12132.
36. Cartron G., Dacheux L., Salles G., Solal-Celigny P., Bardos P., Colombat P., Watier H. Therapeutic activity of humanized anti-cd20 monoclonal antibody and polymorphism in igg fc receptor fc gamma riia gene. *Blood.* 2002; 99 (3): 754–8. doi: 10.1182/blood.v99.3.754.
37. Musolino A., Naldi N., Bortesi B., Pezzuolo D., Capelletti M., Missale G., Laccabue D., Zerbini A., Camisa R., Bisagni G., Neri T.M., Ardizoni A. Immunoglobulin g fragment c receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with her-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10; 26 (11): 1789–96. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8957.
38. Taylor R.J., Chan S.L., Wood A., Voskens C.J., Wolf J.S., Lin W., Chapoval A., Schulze D.H., Tian G., Strome S.E. Fc gamma riia polymorphisms and cetuximab induced cytotoxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Immunol Immunother.* 2009 Jul; 58 (7): 997–1006. doi: 10.1007/s00262-008-0613-3.
39. Zhang W., Gordon M., Schultheis A.M., Yang D.Y., Nagashima F., Azuma M., Chang H.M., Borucka E., Lurje G., Sherrod A.E., Iqbal S., Groshen S., Lenz H.J. FCGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25 (24): 3712–8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8021.
40. Schönfeld K., Sahm C., Zhang C., Naundorf S., Brendel C., Odendahl M., Nowakowska P., Böning H., Köhl U., Kloess S., Köhler S., Holtgreve-Grez H., Jauch A., Schmidt M., Schubert R., Köhlcke K., Seifried E., Klingemann H.G., Rieger M.A., Tonn T., Grez M., Wels W.S. Selective inhibition of tumor growth by clonal nk cells expressing an erbb2/her2-specific chimeric antigen receptor. *molecular therapy.* 2015; 23 (2): 330–8. doi: 10.1038/mt.2014.21.
41. Romanski A., Uherek C., Bug G., Seifried E., Klingemann H., Wels W.S., Ottmann O.G., Tonn T. CD19-car engineered nk-92 cells are sufficient to overcome nk cell resistance in b-cell malignancies. *Journal of cellular and molecular medicine.* 2016; 20(7): 128794. doi: 10.1111/jcmm.12810.

Поступила/Received 30.04.2018
Принята в печать/Accepted 02.08.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боробова Елена Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия), младший научный сотрудник ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (Новосибирская обл., р.п. Колцово), Россия. E-mail: borobova-elena@rambler.ru. SPIN-код: 8705-3124.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель центра онкологии и радиотерапии, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск, Россия). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru. SPIN-код: 2858-7175.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena A. Borobova, MD, Clinical Laboratory Scientist, E.N. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia); Researcher, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» (Koltsovo, Novosibirsk region, Russia). E-mail: borobova_ea@vector.nsc.ru.

Alexander A. Zheravin, MD, PhD, Head of Oncology and Radiotherapy Department, E.N. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia). E-mail: a_zheravin@meshalkin.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Кит О.И. Вирус болезни Ньюкасла и иммунитет – эффективный альянс в борьбе против рака (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 105–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-105-113.

For citation: Sitkovskaya A.O., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Kit O.I. Newcastle disease virus – effective alliance in the fight against cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 105–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-105-113.

ВИРУС БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА И ИММУНИТЕТ – ЭФФЕКТИВНЫЙ АЛЛЯНС В БОРЬБЕ ПРОТИВ РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.О. Ситковская, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, О.И. Кит

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Аннотация

В настоящее время рак остается одной из ведущих причин смертности в развитых странах мира. Использование онколитических вирусов (ОВ) является перспективным возможным методом ингибирования опухолевого роста. Несмотря на то, что открытие онколитической функции ряда вирусов произошло еще в прошлом веке, использование ОВ до сих пор не нашло должного признания. Одни из наиболее многообещающих – вирусы семейства Paramyxoviridae, в частности вирус болезни Ньюкасла (ВБН), не являющийся патогенным для человека и обладающий некоторыми эффективными механизмами воздействия на опухолевые клетки и индукции иммунного ответа. Для ВБН характерны селективное инфицирование и распространение вируса в опухолевых клетках, прямой цитопатический эффект, а также косвенная индукция врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина. Однако внутриопухолевое введение ОВ не всегда является возможным и приводит лишь к локальному действию. Существует предположение, что клетки иммунной системы могут использоваться в качестве возможных носителей ОВ для обеспечения временной защиты от факторов иммунной системы организма опухоленосителя. В исследованиях действия ОВ самыми эффективными клеточными носителями среди многочисленных оцениваемых типов иммунных клеток являлись дендритные клетки (ДК). Таким образом, совместное действие ОВ и ДКВ является важным для взаимного потенцирования противоопухолевого эффекта обоих компонентов (вирусного и клеточного); получение таких продуктов представляется целесообразным с целью их дальнейшего клинического применения.

Ключевые слова: вирус болезни Ньюкасла, онколизис, дендритно-клеточные вакцины, биотерапия, иммунный ответ, онколитические вирусы, вирусы семейства Paramyxoviridae, виротерапия, противоопухолевая терапия, инфицирование опухолевых клеток, гибель клетки.

NEWCASTLE DISEASE VIRUS – EFFECTIVE ALLIANCE IN THE FIGHT AGAINST CANCER

A.O. Sitkovskaya, E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova, O.I. Kit

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14th Line Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia. E-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Abstract

Cancer is still the leading cause of death in developed countries. Oncolytic virus (OV) therapy is a promising new strategy for tumor growth inhibition. Despite the fact that the oncolytic function of some viruses was discovered in the last century, it has not been properly applied and recognized. The viruses of the Paramyxoviridae family, particularly Newcastle disease virus (NDV), are powerful oncolytic and immunostimulating agents non-pathogenic in humans. NDV is characterized by a selective infection and spread of the virus in tumor cells, direct cytopathic effect, and indirect induction of the innate and adaptive immune system of the host. However, intratumoral administration of OVs is not always possible and results in only local effect. There

is an assumption that immune system cells can be used as possible carriers of OV to provide temporary protection against immune system factors of the body. Dendritic cells (DCs) were the most effective cellular carriers among numerous types of immune cells evaluated in studies of the OV effect. In conclusion, the authors suggest that the use of OV as an adjuvant for tumor antigens in the development and improvement of DC vaccine optimizes the development of antitumor immune response, STAT – signal transducer and activator of transcription.

Key words: Newcastle disease virus, oncolysis, dendritic cell vaccines, biotherapy, immune response, oncolytic viruses, Paramyxoviridae family viruses, virotherapy, antitumor therapy, infection of tumor cells, cell death.

Введение

Несмотря на успехи хирургического и химиолучевого лечения, достигнутые в последние десятилетия, рак по-прежнему является одной из ведущих причин смерти в развитых странах мира, в связи с чем необходимо расширение имеющихся противоопухолевых подходов и методов. Использование онколитических вирусов (ОВ) не является новейшим открытием, однако в настоящий момент не находит должного признания. Первым свидетельством виротерапии является работа De Pace (1912), в которой описана регрессия опухоли у онкологических больных после вакцинации против бешенства [1]. Известно, что ОВ предпочтительно инфицируют и уничтожают раковые клетки, что ведет к стимуляции долгосрочных противоопухолевых иммунных реакций. Вирусный онколизис вполне может служить в качестве нового подхода к лечению рака в сочетании со стандартной терапией [2]. Одни из наиболее перспективных – вирусы семейства Paramyxoviridae, в частности вирус болезни Ньюкасла (ВБН), не являющийся патогенным для человека [3] и обладающий некоторыми эффективными механизмами воздействия на опухолевые клетки и индукции иммунного ответа. ВБН довольно широко изучен в качестве самостоятельного онколитического агента, однако существует вероятность, что совместное действие антигенпрезентирующих клеток иммунной системы, таких как дендритные клетки, с ОВ усилит противоопухолевый эффект, что подробно будет рассмотрено в нашем обзоре.

Историческая справка

ВБН получил свое название в 1926 г. в результате вспышки вируса среди кур на ферме близ Ньюкасл-апон-Тайн в Англии [4]. За последние четыре десятилетия было несколько панзоотиков этой болезни у домашней птицы и у домашних голубей [5–7]. Первопроходцами в вирусной противоопухолевой терапии с применением вируса болезни Ньюкасла считаются Cassel и Sinkovics, которые в 1960-е и 1970-е годы XX века ввели ВБН в клинику в качестве онколитического агента и разработали вакцину в виде онколизата ВБН для иммунотерапии [8, 9]. В 1971 г. Csatory сообщил о спонтанной регрессии агрессивного метастатического рака толстой кишки у венгерского фермера после вспышки ВБН на его ферме, предполагая

инфицирование ВБН и последующий онколитический эффект [10].

Описание вируса болезни Ньюкасла.

Инфицирование клетки-мишени

В настоящее время вирус болезни Ньюкасла классифицируется как птичий парамиксовирус-1 (APMV-1) род Avulavirus семейства Paramyxoviridae в пределах порядка Mononegavirales [11]. Это двуслойный оболочечный вирус сферической формы диаметром 100–300 нм с одноцепочечной несегментированной негативной РНК, состоящей обычно из 15 186 нуклеотидов. РНК содержит шесть генов, кодирующих несколько крупных полипептидов, среди которых: нуклеопротеид (NP, 55 кДа), фосфопротеин (P, 53 кДа), матричный белок (M, 40 кДа), крупный белок (L, 200 кДа). В свою очередь, белки NP, P и L в сочетании с вирусной РНК составляют комплекс рибонуклеопротеинов (РНП), являющийся единицей репликации ВБН. Наибольший интерес вызывают два поверхностных белка: гемагглютинин-нейраминидаза (HN, 74 кДа) и белок слияния (F, 67 кДа) (рис. 1). Белок HN обеспечивает связывание вируса с клетками, в то время как белок F способствует сли-

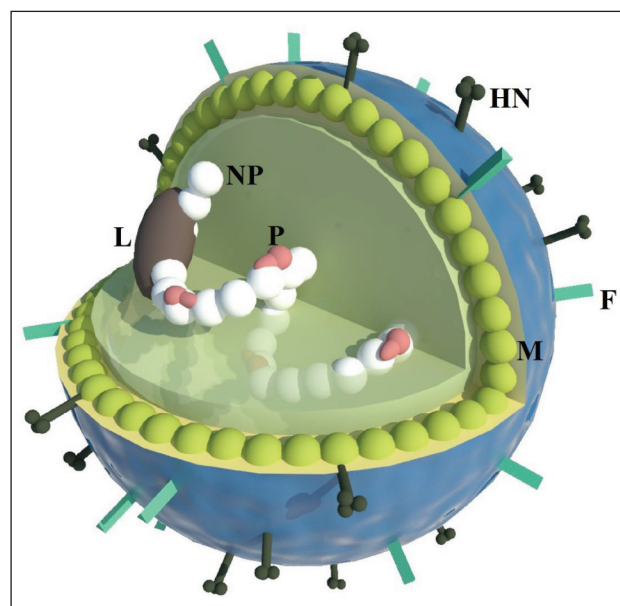


Рис. 1. Строение вируса болезни Ньюкасла. Примечания: NP – нуклеопротеид, P – фосфопротеин, M – матричный белок, L – крупный белок, HN – гемагглютинин-нейраминидаза, F – белок слияния

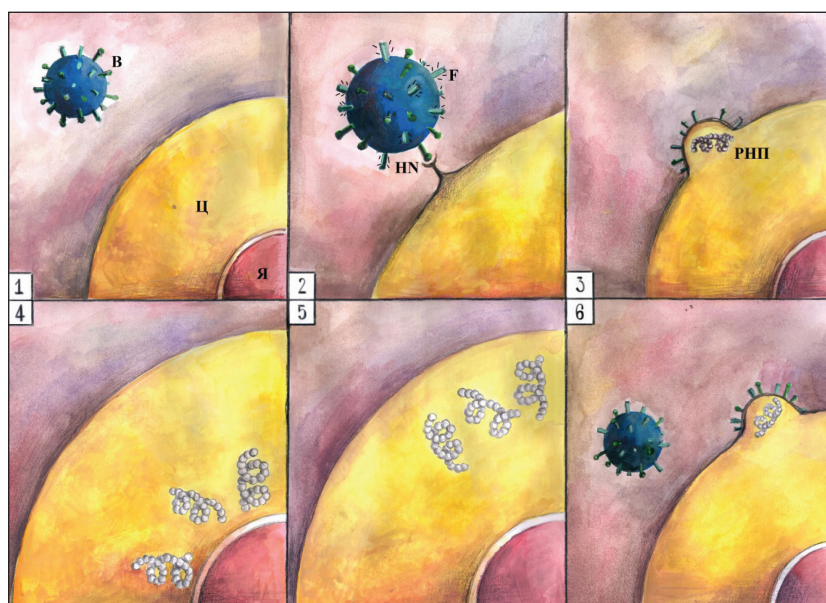


Рис. 2. Механизм встраивания в клетку вируса болезни Ньюкасла.

Примечания: В – вирус, Ц – цитоплазма клетки, Я – ядро клетки, РНП – комплекс рибонуклеопротеинов, HN – гемагглютинин-нейраминидаза, F – белок слияния

янию вирусной оболочки с клеточной мембраной клетки-мишени. Комплекс РНК-зависимой РНК полимеразы содержит белки L, P и NP [3, 7]. Посредством перекрывающейся считывающей структуры ген P кодирует еще один продукт – белок V, который служит в качестве антагониста интерферона (ИФН) I типа у птиц [12]. Помимо этого, в процессе редактирования РНК, в ходе транскрипции гена P образуется белок W (табл. 1). Вероятно, данный белок также играет роль в репликации и патогенезе ВБН [13]. Как правило, ВБН не является патогенным для человека, хотя и может вызвать незначительные проявления в виде конъюнктивита и гриппоподобных симптомов [14–16].

Инфицирование клеток ВБН можно разделить на два этапа (рис. 2) [3]. На первом этапе происходит связывание вируса через лектинподобный связывающий клетки домен молекулы HN с мембранными рецепторами клетки-мишени ($\alpha 2$ -3 и $\alpha 2$ -6-N-связанная сиаловая кислота) [17]. Далее наступает активация гибридного белка F, синтезирующегося в виде неактивного предшественника F0 (67 кДа). Во время слияния вирусной и клеточной мембраны, способствующего введению РНП в цитоплазму клетки-мишени, белок F претерпевает протеолитическое расщепление с образованием биологически активного белка, состоящего из дисульфидно-соединенных цепей F1 (55 кДа) и F2 (12,5 кДа) [12, 18]. Зрелые F1 и F2 чувствительны к клеточным сериновым протеазам. Из-за множественных последовательностей основных аминокислот вирус эффективно инфицирует клетки и распространяется в различных тканях, проявляя, таким образом, патогенность [3]. Совместные действия белков HN и F приводят к слиянию вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина. Этот

процесс включает в себя два участка связывания с рецептором глобулярной головки HN и активацию ножки HN и белка F [19]. Слияние мембран позволяет вирусному геному проникать в цитоплазму клетки-хозяина, где негативный РНК-геном транскрибируется в мессенджеры РНК и транслируется на вирусные белки. Затем белки NP, P и L, образующиеся в инфицированных клетках, используются для сборки нуклеокапсида как антигена.

Второй этап начинается с использования полученного антигена в качестве матрицы для амплификации вирусного генома. Практически сразу после инфицирования, ВБН может вызывать аутофагию для повышения репликации вируса. После посттрансляционной модификации белок M и белки оболочки HN и F перемещаются к мембране, где происходит сборка вируса и отпочкование. В этом процессе единичные копии генома ВБН заворачиваются в наружную оболочку, образованную из плазматической мембраны клетки хозяина [20].

Механизмы онколизиса ВБН

На данный момент описано несколько механизмов онколитической активности ВБН, таких как селективное инфицирование и распространение вируса в опухолевых клетках, прямой цитопатический эффект [18], а также косвенная индукция врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина. Рассмотрим подробнее механизмы, способствующие вирусному онколизису и иммуномодуляции.

Избирательное инфицирование опухолевых клеток

В некоторых работах были изучены молекулярные механизмы, посредством которых ВБН избира-

Таблица 1

Участие вирусных компонентов в реакции гибели клеток

Вирусный компонент	Биологическая функция	Взаимодействие с клетками
HN	Формирование наружного слоя оболочки вириона	Обеспечивает связывание вируса с клетками
F	Формирование наружного слоя оболочки вириона	Способствует слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной клетки-мишени и проникновению в нее
M	Формирование внутреннего слоя оболочки вириона	Принимает участие в морфогенезе и почковании вируса
L	Выполняет функции РНК-полимеразы, формирование нуклеокапсида	Формирование нуклеокапсида, выполняет посттранскрипционные модификации
NP	Формирование нуклеокапсида	Заклучение в нуклеокапсид геномной РНК, регулирует переход от транскрипции к репликации
P	Участует в синтезе РНК, формирование нуклеокапсида	Кодирует белки V и W, регулирует переход от транскрипции к репликации
V		Ингибирование ответа интерферона и апоптоза в клетках курицы
W		Играет роль в репликации и патогенезе вируса

тельно убивает опухолевые клетки [21]. По мнению многих авторов, в основе такого избирательного эффекта ВБН на опухолевые клетки лежит де-сИАлизация мембраны последних под действием вирусной нейраминидазы. Для метастатических опухолевых клеток характерна высокая экспрессия гликопротеинов, богатых сиаловой кислотой, которые, в свою очередь, способствуют увеличению инвазивного потенциала. Гиперэкспрессия сиаловой кислоты на клеточной поверхности создает отрицательный заряд на мембране, приводя к межклеточным «толчкам» и, тем самым, проталкивая опухолевые клетки в кровоток для последующего метастазирования. Действительно, способность опухолевых клеток к метастазированию коррелирует с избытком сиаловых кислот на поверхности многих типов злокачественных клеток [22]. В 1994 г. было предложено в качестве маркера, характеризующего состояние дифференцировки клеток щитовидной железы и мелкоклеточного рака легких, использовать степень полисиализации клеточной поверхности [23]. В последнее время ингибиторы процесса сиализации рассматриваются в качестве кандидатов для препаратов против метастатического рака [24]. Существует предположение, что одним из возможных механизмов, связывающих повышенную сиализацию с клетками опухоли, является создание толстого «слоя» на поверхности клетки, скрывающей опухолевые антигены и обеспечивающей избегание злокачественных клеток от иммунного надзора [25]. Удаление сиалидаз некоторых остатков сиаловой кислоты с поверхности злокачественных клеток может «оголеть» раковые антигены и сделать клетки видимыми для иммунной системы. Избавление опухолевых клеток от сиаловых кислот коррелирует с пониженным потенциалом роста, активацией НК-клеток и секрецией ИФН-гамма [26]. Белок гемагглютинин-

нейраминидаза (HN), присутствующий в ВБН и некоторых других парамиксовирусах, например, в вирусе Сендай (SeV), помимо эритроцитарной агглютинации, действует в качестве нейраминидазы (сиалидазы). Нейраминидаза расщепляет и удаляет остатки сиаловой кислоты с поверхности злокачественных клеток, приводя к резкому увеличению их способности индуцировать Т-клеточный ответ [27].

Иммуногенная клеточная гибель (ICD)

В работе Elankumaran et al. показано, что ВБН оказывает онколитический эффект посредством как внутренних, так и внешних каспаза-зависимых путей клеточной гибели [28]. ВБН-индуцированный апоптоз зависит от повышенной регуляции ФНО-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL) и активации каспазы [29]. В свою очередь, это вызывает раскрытие митохондриальных пор и снижение мембранного потенциала, приводя к активации процесса апоптоза [30]. В онколизисе, вызванном ВБН, важную роль играют МАРК-путь и стресс эндоплазматического ретикулума [28, 31]. Помимо этого, было выявлено, что ВБН также может оказывать онколитическое действие против гипоксических раковых клеток, что представляет собой клиническое значение и подтверждает его эффективность в качестве терапевтического агента [32].

В исследованиях на мультиформной глиобластоме было показано, что вирус болезни Ньюкасла при инфицировании опухолевых клеток взаимодействует с белком Rac-1. В пораженных клетках происходят реорганизация актина и индукция синцития, что подтверждает предположение о возможности использования ВБН в качестве нового биологического агента для специфической таргетной aberrантной сигнализации (пути пролиферации и инвазии) [33].

Современной парадигмой онколитической вирус-опосредованной иммунотерапии является концепция иммуногенной клеточной гибели (ICD) [34]. В классическом физиологическом плане апоптоз не является иммуногенным. Для данного процесса характерно сохранение целостности мембраны, сжатие клеток, образование мембранных везикул, высвобождение малых апоптозных тел, ядерная конденсация и фрагментация ДНК. Однако описаны и иммуногенные формы апоптотической гибели, к которым относится одна из его разновидностей (иммуногенный апоптоз), а также некроз и пироптоз. В отличие от классического апоптоза, при иммуногенном происходит транслокация на плазматическую мембрану кальретикулина и белков теплового шока, что вызвано некоторыми химиотерапевтическими агентами и онколитическими вирусами. Экспрессия дистресс-ассоциированного молекулярного паттерна (DAMP) происходит с запозданием. Для некроза характерно набухание органелл, ядра и мембраны, образование реактивных форм кислорода, разрыв мембраны и выделение внутриклеточного содержимого, включая DAMP (АТР, HMGB1, мочевая кислота и др.). При пироптозе происходит ядерная конденсация, фрагментация ДНК, набухание мембраны, выделение мембранных везикул, разрыв мембраны и высвобождение внутриклеточного содержимого, включая DAMP [35]. В основном смерть опухолевых клеток, вызванная иммуногенной клеточной гибелью, включает элементы ответов на повреждение ДНК и стресс эндоплазматического ретикулула, а также элементы апоптотического ответа [36]. Было показано, что онколитические вирусы способны вызывать аутофагию в раковых клетках. Аутофагия вызывает секвестрирование, деградацию и рециркуляцию органелл, белков, а также внутриклеточных патогенов. Данный процесс также усиливает иммуногенность опухоли, высвобождая DAMP.

Особенностями иммуногенной клеточной гибели, вызванной онколитическими вирусами, являются ответ на стресс эндоплазматического ретикулула (ЭПС-стресс), иммуногенный апоптоз, некроз и аутофагия. Совместное действие этих процессов приводит к остановке синтеза белка в клетке, воздействию кальретикулина и белков теплового шока на клеточную поверхность, индукции сигналов опасности, высвобождению провоспалительных цитокинов и улучшению антигенной презентации. Несмотря на это, производство вирусных белков в клетке и на ее поверхности во время инфицирования, напротив, увеличивается, что оказывает дополнительное влияние на клеточные процессы и пути [36].

«Иммуномодуляция»

Одной из главных проблем иммунотерапии является избегание опухолевых клеток иммунного надзора. Вместе с тем было показано, что ВБН об-

ладает иммуностимулирующими свойствами. Его важной особенностью является способность индуцировать большие количества интерферона (ИНФ) I типа при контакте с клетками периферической крови человека. Данное свойство связано с характером структуры двухцепочечной РНК (дцРНК), которая образуется в цитоплазме во время репликации вируса, провоцируя таким образом усиление ответа ИНФ [3]. Помимо этого, дцРНК способна активировать цитоплазматическую протеинкиназу (PKR) и RIG-I, а также эндосому TLR3 [7].

Ранее нами был рассмотрен вирусный поверхностный белок HN в качестве эффективного фермента, расщепляющего сialовую кислоту, маскирующую опухолевые антигены. Помимо этого, инфицирование опухолевых клеток ВБН изменяет их поверхность, экспрессия вирусных белков HN и F увеличивается примерно через 10 ч [37]. Белок HN способен активно связываться с рецепторами, повышая ко-стимуляцию Т-клеток [38]. Кроме того, инфицирование человеческих опухолевых клеток ВБН приводит к повышению регуляции молекул HLA и ICAM-1. Далее происходит индукция интерферонов, хемокинов (IP10, RANTES) и, в конечном счете, апоптоз [39].

Заражение ВБН провоцирует в организме множество сигналов опасности (дцРНК, ИНФ-альфа, HN), индуцируя активацию врожденных иммунных реакций. Помимо этого, вирусной инфекции отводится важная роль во время презентации опухоль-ассоциированных антигенов Т-клеткам. Все это является важным аспектом для индукции эффективного адаптивного иммунного ответа против опухоли, неотъемлемой частью которого являются CD4+ и CD8+ Т-клетки [40].

Не так давно было проведено иммунологическое исследование на мышах, в котором ИНФ I типа продемонстрировал важную роль в иммунном ответе против глиомы [41]. Ожидается, что ВБН, выступающий в качестве индуктора ИНФ I типа, усилит иммунный ответ. В исследовании *in vitro* с помощью клона Т-клеток было показано, что индукция воспалительных процессов при добавлении ВБН в состоянии разрушить толерогенность опухолевых антигенов. Предполагается, что в организме опухоленосителя будет наблюдаться такой же эффект [42].

В мышинной ортотопической модели глиомы было продемонстрировано, что виротерапия ВБН индуцирует ICD с ее молекулярными детерминантами, такими как кальретикулин, HSP и группа высокой мобильности box-1 (HMGB1, амфотерин). За этим следует опухолеспецифическая иммунная Т-клеточная память [43].

ВБН связан с активацией как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа против опухолевых антигенов в сочетании с вирусными. Интересно, что не только у птиц, но и у млекопитающих, которые не болеют ВБН, он проявляет иммуногенность. У данного вируса, как и у других, есть свои

Таблица 2

Некоторые доклинические и клинические примеры противоопухолевой терапии ВБН

Локализация опухоли	Штамм ВБН	Результаты применения ВБН	Литература
Головной мозг	Ulster	Долгосрочная выживаемость у пациентов	[46]
Голова и шея	73T	Увеличение выживаемости у пациентов	[47]
Меланома	73T	Увеличение выживаемости у пациентов	[48]
	ВБН	Подавление опухолевого роста	[49]
Почки	PV701	Объективные ответы на терапию на I этапе исследований	[50]
Печень	Anhinga	Противоопухолевое действие	[51]
	Anhinga	Противоопухолевый эффект	[52]

механизмы избегания иммунного ответа, таким является белок V, ингибирующий сигнальные белки-трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT), опосредованные сигналом ИФН I типа. Однако этот механизм является видоспецифичным и активируется только у птиц [3]. После инфицирования ВБН у птиц и млекопитающих наблюдается сильная стимуляция адаптивного иммунитета, с участием антител и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [40]. В связи с тем, что ВБН селективно инфицирует клетки опухоли, на них экспрессируются вирусные антигены, приводя к повышению регуляции молекул главного комплекса гистосовместимости I класса, что, в свою очередь, способствует усилению процесса распознавания опухолевых клеток, являющегося важнейшим этапом иммунного ответа. Данное действие сводит к минимуму все «старания» опухолевых клеток по избеганию иммунной системы. Инфицированные опухолевые клетки впоследствии распознаются и уничтожаются CD8⁺ цитотоксическими Т-лимфоцитами [44]. Внутритропуховые инъекции ВБН-HUJ приводили к снижению массы опухоли у мышей [14]. Кроме того, выживаемость повторно зараженных мышей указывает на активность клеток иммунной памяти против тех же раковых клеток. В другом исследовании Yaakov et al. показали, что лечение мышей линии C57/BL, зараженных клетками карциномы легкого Льюиса (3LL), путем внутривенной или подкожной инъекции ВБН-HUJ приводило к ингибированию роста первичной опухоли и отдаленных метастазов, а также к длительной выживаемости животных [18]. В работе с имплантированной в организм мышей меланомой B16 инъекция ВБН вызвала системный противовоспалительный эффект, приводя к инфильтрации опухоли специфическими CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками, также наблюдалось противоопухолевое действие на отдаленные метастазы [45]. В табл. 2 представлены некоторые примеры противоопухолевого действия ВБН в доклинических и клинических испытаниях.

Впервые Schirmacher et al. продемонстрировали один из подходов к лечению рака путем использования противоопухолевой вакцины, созданной с применением аутологических облученных опухолевых клеток, ex vivo инфицированных ВБН (ATV-NDV). Этот терапевтический протокол ин-

дуцировал как врожденную, так и адаптивную системы иммунитета против опухолевых антигенов, способствуя эффективному онколизису. Несколько клинических испытаний, основанных на данном подходе у пациентов с метастазами меланомы и рака толстой кишки, показали регрессию опухоли, увеличение выживаемости и развитие иммунной памяти против опухоли [53].

Таким образом, ВБН является эффективным иммуноадьювантом, вызывающим и/или усиливающим как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции для генерации противоопухолевого иммунного ответа.

Иммунные клетки как транспорт для вирусов

Внутритропуховое введение ОВ не всегда является возможным и приводит лишь к локальному действию. Системное введение вирусов считается более эффективным, поскольку обеспечивает высокую объективную возможность их поступления в метастатические или многоузловые опухоли. Несмотря на отсутствие патогенности ВБН по отношению к человеку, существует вероятность затруднения реализации противоопухолевого эффекта вируса из-за действия клеточных и гуморальных факторов иммунной системы [54, 55].

В настоящее время существует предположение, что клетки иммунной системы могут использоваться в качестве возможных носителей ОВ для временной защиты от факторов иммунной системы организма опухоленосителя [56]. Для ОВ с применением реовируса [57] и вируса кори [58] самыми эффективными клеточными носителями для обоих вирусов среди многочисленных оцениваемых авторами типов иммунных клеток (например, Т-клетки, макрофаги) являлись дендритные клетки (ДК); вирус проникал в ДК, которые защищали его от нейтрализующих антител и обеспечивали адресную доставку в ткань опухоли. Инъекции ДК-вакцин, нагруженных инфицированными реовирусом опухолевыми антигенами, продемонстрировали повышенную выживаемость мышей с меланомой, сопровождающуюся устойчивой противоопухолевой и противовирусной иммунной реакцией [59], т.е. реовирус, находящийся в составе ДК, не элиминируется и сохраняет онколитические и иммуномодулирующие свойства.

Несмотря на свидетельства отечественных исследователей о клинической эффективности лечения с использованием ДК вакцин у некоторых категорий больных [60–63], в сегодняшний момент происходит поиск методов и способов улучшения эффективности противоопухолевой иммунологической вакцинации, одним из которых может являться синтез онколитической способности вирусов и клеток иммунной системы.

В настоящее время в качестве комбинированной противоопухолевой ВБН-ДК вакцины разрабатывается DeltaVir (Лейпциг, Германия). Препарат сочетает в себе вирус болезни Ньюкасла и ДК. Введение DeltaVir разделено на два последовательных этапа: сначала ВБН вводится системно, а далее проводят подкожные инъекции ДК вакцины, нагруженной инфицированным аутологичным опухолевым лизатом [3]. Исследования с применением данного противоопухолевого подхода продемонстрировали долгосрочную ремиссию у пациента с раком предстательной железы с обширными метастазами в кости. Лечение вызывало долговременную реакцию Т-клеток с противоопухолевой памятью [64]. Напротив, работы с аутологичными опухолевыми вакцинами (АОВ), инфицированными ВБН, показали необходимость не только большого количества опухолевых клеток, но и важность сохранения жизнеспособности клеток во введенной вакцине для достижения клинического эффекта [65]. Клеточная жизнеспособность в ВБН-

ДК вакцине обеспечивается за счет дендритных клеток. Предполагается, что действие ВБН-ДК вакцины будет более результативным, чем введение АОВ-ВБН, поскольку она позволит инициировать специфические противоопухолевые Т-клеточные реакции из пула наивных Т-клеток [3].

Заключение

Онколитический потенциал ВБН является перспективным в качестве адъюванта в противоопухолевом лечении. Применение данного подхода вызывает весьма умеренные побочные эффекты для больного, что дает возможность говорить о безопасности его использования. Индукция каскада реакций иммунного ответа, инициированная ВБН, также говорит об эффективности данного вируса. Однако, несмотря на свои привлекательные свойства, вирус все же является чужеродным агентом, и его самостоятельное действие может быть ограничено звеньями иммунитета. В связи с чем ДК действительно способны «транспортировать» ОВ, обеспечивая необходимые инструменты, усиливающие системное распространение ОВ для достижения первичных и метастатических опухолей. Таким образом, совместное действие ОВ и ДКВ является важным для взаимного потенцирования противоопухолевого эффекта обоих компонентов (вирусного и клеточного), получение таких продуктов представляется целесообразным с целью их дальнейшего клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Pace N. Sulla scomparsa di un enorme cancro vegetante del collo dell'utero senza cura chirurgica. *Ginecologia*. 1912; 9: 82–89.
2. Ottolino-Perry K., Diallo J.S., Lichty B.D., Bell J.C., McCart J.A. Intelligent design: combination therapy with oncolytic viruses. *Mol Ther*. 2010; 18 (2): 251–263. doi: 10.1038/mt.2009.283.
3. Fournier P., Schirmacher V. Oncolytic Newcastle Disease Virus as Cutting Edge between Tumor and Host. *Biology (Basel)*. 2013 Jul 2; 2 (3): 936–75. doi: 10.3390/biology2030936.
4. Alexander D.J. Historical aspects. Newcastle disease. Boston: Kluwer Academic Publishers. 1988: 1–10.
5. Dimitrov K.M., Ramey A.M., Qiu X., Bahl J., Afonso C.L. Temporal, geographic, and host distribution of avian paramyxovirus 1 (Newcastle disease virus). *Infect Genet Evol*. 2016 Apr; 39: 22–34. doi: 10.1016/j.meegid.2016.01.008.
6. Dimitrov K.M., Afonso C.L., Yu Q., Miller P.J. Newcastle disease vaccines: A solved problem or a continuous challenge? *Vet Microbiol*. 2017 Jul; 206: 126–136. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.12.019.
7. Schirmacher V. Immunobiology of Newcastle Disease Virus and Its Use for Prophylactic Vaccination in Poultry and as Adjuvant for Therapeutic Vaccination in Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2017 May 20; 18 (5). pii: E1103. doi: 10.3390/ijms18051103.
8. Cassel W.A., Garrett R.E. Newcastle disease virus as an antineoplastic agent. *Cancer*. 1965; 18: 863–868.
9. Sinkovics J.G., Horvath J.C. Newcastle disease virus (NDV): brief history of its oncolytic strains. *J Clin Virol*. 2000; 16: 1–15.
10. Csatory L.K. Viruses in the treatment of cancer. *Lancet*. 1971; 2 (7728): 825.
11. Miller P.J., Koch G. Newcastle disease. *Diseases of Poultry*. 13th ed. NJ, USA: Wiley-Blackwell; Hoboken. 2013. 89–138.
12. Юрченко К.С., Губанова Н.В., Шестопалова Л.В., Шелканов М.Ю., Шестопалов А.М. Онколитические свойства вируса болезни Ньюкасла. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; 3: 14–18. [Yurchenko K.S., Gubanov N.V., Shestopalova L.V., Shchelkanov M.Yu., Shestopalov A.M. Oncolytic activity of Newcastle disease virus. *Pacific Medical Journal*. 2015; 3: 14–18. (in Russian)].
13. Шестопалова Л.В., Максимова Д.А., Красильникова А.А., Корчагина К.В., Силко Н.Ю., Шестопалов А.М. Вирусы болезни Ньюкасла как перспективный агент для создания онколитических препаратов. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2012; 10 (2): 232–242. [Shestopalova L.V., Maksimova D.A., Krasilnikova A.A., Korchagina K.V., Silko N. Yu., Shestopalov A.M. Newcastle disease virus of the perspective agent for creation of oncolytic preparations. *Bulletin of the NSU. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2012; 10 (2): 232–242. (in Russian)].
14. Tayeb S., Zakay-Rones Z., Panet A. Therapeutic potential of oncolytic Newcastle disease virus: a critical review. *Oncolytic Virother*. 2015 Mar 27; 4: 49–62. doi: 10.2147/OV.S78600.
15. Zhang S., Sun Y., Chen H., Dai Y., Zhan Y., Yu S., Qiu X., Tan L., Song C., Ding C. Activation of the PKR/eIF2a signaling cascade inhibits replication of Newcastle disease virus. *Virol J*. 2014 Mar 31; 11: 62. doi: 10.1186/1743-422X-11-62.
16. Каверин Н.В., Львов Д.К., Шелканов М.Ю. Парамиксовирусы (Paramyxoviridae). *Руководство по вирусологии*. М., 2013. 192–197. [Kaverin N.V., Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu. Paramyxoviruses (Paramyxoviridae). *Guide to virology*. Moscow, 2013. 192–197. (in Russian)].
17. Sanchez-Felipe L., Villar E., Muñoz-Barroso I. $\alpha 2$ -3- and $\alpha 2$ -6- N-linked sialic acids allow efficient interaction of Newcastle Disease Virus with target cells. *Glycoconj J*. 2012 Oct; 29 (7): 539–49. doi: 10.1007/s10719-012-9431-0.
18. Schirmacher V. Fifty Years of Clinical Application of Newcastle Disease Virus: Time to Celebrate! *Biomedicines*. 2016 Jul 20; 4 (3). pii: E16. doi: 10.3390/biomedicines4030016.
19. Porotto M., Salah Z., DeVito I., Talekar A., Palmer S.G., Xu R., Wilson I.A., Moscona A. The second receptor binding site of the globular head of the Newcastle disease virus (NDV) hemagglutinin-neuraminidase activates the stalk of multiple paramyxovirus receptor binding proteins to trigger fusion. *J Virol*. 2012 May; 86 (10): 5730–41. doi: 10.1128/JVI.06793-11.
20. Molouki A., Peeters B. Rescue of recombinant Newcastle disease virus: Current cloning strategies and RNA polymerase provision systems. *Arch Virol*. 2017 Jan; 162 (1): 1–12. doi: 10.1007/s00705-016-3065-7.
21. Lundstrom K. New frontiers in oncolytic viruses: optimizing and selecting for virus strains with improved efficacy. *Biologics*. 2018 Feb 9; 12: 43–60. doi: 10.2147/BTT.S140114.
22. Kroemer G., Galuzzi L., Kepp O., Zitvogel I. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31: 51–72. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
23. Komminoth P., Roth J., Saremaslani P., Matias-Guiu X., Wolfe H.J., Heitz P.U. Polysialic acid of the neural cell adhesion molecule in the hu-

man thyroid: a marker for medullary thyroid carcinoma and primary C-cell hyperplasia. An immunohistochemical study on 79 thyroid lesions. *Am J Surg Pathol*. 1994 Apr; 18 (4): 399–411.

24. Lu D.Y., Lu T.R., Wu H.Y. Development of Antimetastatic Drugs by Targeting Tumor Sialic Acids. *Sci Pharm*. 2012 Jul-Sep; 80 (3): 497–508. doi: 10.3797/scipharm.1205-01.

25. Матвеева О.В., Кочнева Г.В., Нетесов С.В., Оникиенко С.Б., Чумаков П.М. Механизмы онколитического действия парамиксовируса сендай. *Acta Naturae*. 2015; 7 (2(25)): 6–16. [Matveeva O.V., Kochneva G.V., Netesov S.V., Onikienko S.B., Chumakov P.M. Mechanisms of oncolysis by paramyxovirus Sendai. *Acta Naturae*. 2015; 7(2(25)): 6–16. (in Russian)].

26. Cohen M., Elkabets M., Perlmutter M., Porgador A., Voronov E., Apte R.N., Lichtenstein R.G. Sialylation of 3-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma determines antitumor immune responses during immunodendritic. *J Immunol*. 2010 Nov 15; 185 (10): 5869–78. doi: 10.4049/jimmunol.1001635.

27. Santry L.A., McAusland T.M., Susta L., Wood G.A., Major P.P., Petrik J.J., Bridle B.W., Wootton S.K. Production and Purification of High-Titer Newcastle Disease Virus for Use in Preclinical Mouse Models of Cancer. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017 Oct 16; 9: 181–191. doi: 10.1016/j.omtm.2017.10.004.

28. Elankumaran S., Rockemann D., Samal S.K. Newcastle Disease Virus Exerts Oncolysis by both Intrinsic and Extrinsic Caspase-Dependent Pathways of Cell Death. *J Virol*. 2006 Aug; 80: 7522–7534. doi: 10.1128/JVI.00241-06.

29. Kumar R., Tiwari A.K., Chaturvedi U., Kumar G.R., Sahoo A.P., Rajmani R.S., Saxena L., Saxena S., Tiwari S., Kumar S. Velogenic Newcastle disease virus as an oncolytic virotherapeutics: In vitro characterization. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012 Aug; 167 (7): 2005–22. doi: 10.1007/s12010-012-9700-1.

30. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic pathology*. 2007; 35 (4): 495–516. doi:10.1080/01926230701320337.

31. Zamarin D., Palese P. Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and new directions. *Future Microbiol*. 2012 Mar; 7 (3): 347–67. doi: 10.2217/fmb.12.4.

32. Ch'ng W.C., Stanbridge E.J., Yusoff K., Shafee N. The Oncolytic Activity of Newcastle Disease Virus in Clear Cell Renal Carcinoma Cells in Normoxic and Hypoxic Conditions: The Interplay Between von Hippel-Lindau and Interferon- β Signaling. *J Interferon Cytokine Res*. 2013 Jul; 33 (7): 346–54. doi: 10.1089/jir.2012.0095.

33. Abdullah J.M., Mustafa Z., Ideris A. Newcastle Disease Virus Interaction in Targeted Therapy against Proliferation and Invasion Pathways of Glioblastoma Multiforme. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 386470. doi: 10.1155/2014/386470.

34. Schirmacher V., Fournier P. Harnessing oncolytic virus-mediated antitumor immunity. *Front Oncol*. 2014 Nov 24; 4: 337. doi: 10.3389/fonc.2014.00337.

35. Schirmacher V. Oncolytic Newcastle disease virus as a prospective anti-cancer therapy. A biologic agent with potential to break therapy resistance. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15 (12): 1757–71. doi: 10.1517/14712598.2015.1088000.

36. Guo Z.S., Liu Z., Bartlett D.L. Oncolytic immunotherapy: Dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity. *Front Oncol*. 2014 Apr 10; 4: 74. doi: 10.3389/fonc.2014.00074.

37. Schirmacher V., Haas C., Bonifer R., Ertel C. Virus potentiation of tumor vaccine T-cell stimulatory capacity requires cell surface binding but not infection. *Clin Cancer Res*. 1997 Jul; 3 (7): 1135–1148.

38. Schirmacher V., Haas C., Bonifer R., Ahlert T., Gerhards R., Ertel C. Human tumor cell modification by virus infection: an efficient and safe way to produce cancer vaccine with pleiotropic immune stimulatory properties when using Newcastle disease virus. *Gene Ther*. 1999 Jan; 6: 63–73. doi: 10.1038/sj.gt.3300787.

39. Washburn B., Schirmacher V. Human tumor cell infection by Newcastle Disease Virus leads to upregulation of HLA and cell adhesion molecules and to induction of interferons, chemokines and finally apoptosis. *Int. J. Oncol*. 2002 Jul; 21: 85–93.

40. Jarahian M., Watzl C., Fournier P., Arnold A., Djandji D., Zahedi S., Cerwenka A., Paschen A., Schirmacher V., Momburg F. Activation of natural killer cells by newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase. *J Virol*. 2009 Aug; 83: 8108–21. doi: 10.1128/JVI.00211-09.

41. Fujita M., Scheurer M.E., Decker S.A., McDonald H.A., Kohanbash G., Kastenhuber E.R., Kato H., Bondy M.L., Ohlfest J.R., Okada H. Role of type 1 IFNs in anti-glioma immunosurveillance – Using mouse studies to guide examination of novel prognostic markers in humans. *Clin Cancer Res*. 2010 Jul 1; 16 (13): 3409–19. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0644.

42. Termeer C.C., Schirmacher V., Bröcker E.B., Becker J.C. Newcastle disease virus infection induces B7-1/B7-2-independent T-cell costimulatory activity in human melanoma cells. *Cancer Gene Ther*. 2000 Feb; 7: 316–323. doi: 10.1038/sj.cgt.7700109.

43. Koks C.A., Garg A.D., Ehrhardt M., Riva M., Vandenberk L., Boon L., de Vleeschouwer S., Agostinis P., Graf N., van Gool S.W. New-

castle disease virotherapy induces long-term survival and tumor-specific immune memory in orthotopic glioma through the induction of immunogenic cell death. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E313–25. doi: 10.1002/ijc.29202.

44. Schirmacher V., Bai L., Umansky V., Yu L., Xing Y., Qian Z. Newcastle disease virus activates macrophages for anti-tumor activity. *Int J Oncol*. 2000 Feb; 16 (2): 363–373.

45. Zamarin D., Holmgard R.B., Subudhi S.K., Park J.S., Mansour M., Palese P., Merghoub T., Wolchok J.D., Allison J.P. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2014 Mar 5; 6 (226): 226ra32. doi: 10.1126/scitranslmed.3008095.

46. Steiner H.H., Bonsanto M.M., Beckhove P., Brysch M., Geletnek K., Ahmadi R., Schuele-Freyer R., Kremer P., Ranaie G., Matejic D., Bauer H., Kiessling M., Kunze S., Schirmacher V., Herold-Mende C. Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: a pilot study to assess feasibility, safety, and clinical benefit. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4272–4281. doi: 10.1200/JCO.2004.09.038.

47. Herold-Mende C., Karcher J., Dyckhoff G., Schirmacher V. Antitumor immunization of head and neck squamous cell carcinoma patients with a virus-modified autologous tumor cell vaccine. *Adv Otorhinolaryngol*. 2005; 62: 173–183. doi: 10.1159/000082507.

48. Cassel W.A., Murray D.R. A ten-year follow-up on stage II malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle disease virus oncolysis. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1992; 9: 169–171.

49. Niu Z., Bai F., Sun T., Tian H., Yu D., Yin J., Li S., Li T., Cao H., Yu Q., Wu Y., Ren G., Li D. Recombinant Newcastle disease virus expressing IL15 demonstrates promising antitumor efficiency in melanoma model. *Technol Cancer Res Treat*. 2015 Oct; 14 (5): 607–15. doi: 10.7785/tert.2012.500414.

50. Pecora A.L., Rizvi N., Cohen G.I., Meropol N.J., Serman D., Marshall J.L., Goldberg S., Gross P., O'Neil J.D., Groene W.S., Roberts M.S., Rabin H., Bamat M.K., Lorence R.M. Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2251–2266. doi: 10.1200/JCO.2002.08.042.

51. Wu Y., He J., An Y., Wang X., Liu Y., Yan S., Ye X., Qi J., Zhu S., Yu Q., Yin J., Li D., Wang W. Recombinant Newcastle disease virus (NDV/ANH-IL-2) expressing human IL-2 as a potential candidate suppresses growth of hepatoma therapy. *J Pharmacol Sci*. 2016 Sep; 132 (1): 24–30. doi: 10.1016/j.jphs.2016.03.012.

52. Wu Y., He J., Geng J., An Y., Ye X., Yan S., Yu Q., Yin J., Zhang Z., Li D. Recombinant Newcastle disease virus expressing human TRAIL as a potential candidate for hepatoma therapy. *Eur J Pharmacol*. 2017 May 5; 802: 85–92. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.042.

53. Fournier P., Arnold A., Wilden H., Schirmacher V. Newcastle disease virus induces pro-inflammatory conditions and type I interferon for counter-acting Treg activity. *Int J Oncol*. 2012 Mar; 40 (3): 840–50. doi: 10.3892/ijo.2011.1265.

54. Roy D.G., Bell J.C. Cell carriers for oncolytic viruses: current challenges and future directions. *Oncolytic Virother*. 2013 Oct 9; 2: 47–56. doi: 10.2147/OVS.36623.

55. Ricca J.M., Oseledchik A., Walther T., Liu C., Mangarin L., Merghoub T., Wolchok J.D., Zamarin D. Pre-existing Immunity to Oncolytic Virus Potentiates Its Immunotherapeutic Efficacy. *Mol Ther*. 2018 Apr 4; 26(4): 10081019. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.01.019.

56. Kim Y., Clements D.R., Sterea A.M., Jang H.W., Gujar Sh.A., Lee P.W.K. Dendritic Cells in Oncolytic Virus-Based Anti-Cancer Therapy. *Viruses*. 2015 Dec 9; 7 (12): 6506–25. doi: 10.3390/v7122953.

57. Jennings V., Ilett E., Scott K., West E.J., Vile R., Pandha H., Harrington K., Young A., Hall G.D., Coffey M., Selby P., Errington-Mais F., Melcher A.A. Lymphokine-activated killer and dendritic cell carriage enhances oncolytic reovirus therapy for ovarian cancer by overcoming antibody neutralization in ascites. *Int J Cancer*. 2014; 134 (5): 1091–101. doi:10.1002/ijc.28450.

58. Iankov I.D., Msaouel P., Allen C., Federspiel M.J., Bulur P.A., Dietz A.B., Gastineau D., Ikeda Y., Ingle J.N., Russell S.J., Galanis E. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Aug; 122 (3): 745–54. doi: 10.1007/s10549-009-0602-z.

59. Ilett E.J., Prestwich R.J., Kotke T., Errington F., Thompson J.M., Harrington K.J., Pandha H.S., Coffey M., Selby P.J., Vile R.G., Melcher A.A. Dendritic cells and T cells deliver oncolytic reovirus for tumour killing despite pre-existing anti-viral immunity. *Gene Ther*. 2009 May; 16 (5): 689–99. doi: 10.1038/gt.2009.29.

60. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Hexaева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.А., Петрова Т.Ю., Улейская Г.И., Шейкина Л.А., Семёнова А.И., Михайличенко Т.Д., Телетаева Г.М., Жабина А.С., Волков Н.В., Комаров Ю.И. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных с меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (2): 212–221. [Baldueva I.A., Novik A.V., Moiseenko V.M., Nehaeva T.L., Danilova A.B., Danilov A.O., Protsenko S.A.,

Petrova T. Yu., Uleyskaya G.I., Schekina L.A., Semenova A.I., Mihaylichenko T.D., Teletayeva G.M., Zhabina A.S., Volkov N.V., Komarov Yu. I. The results of second-phase clinical trial of autologous dendritic cells vaccine with immunologic adjuvant in cutaneous melanoma patients. Problems in Oncology. 2012; 58 (2): 212–221. (in Russian)].

61. Леплина О.Ю., Насонова Г.В., Тихонова М.А., Крючкова И.В., Лисуков И.А., Останин А.А., Черных Е.Р. IFN α -индуцированные дендритные клетки у больных множественной миеломой. Сибирский онкологический журнал. 2009; 6: 37–43. [Leplina O.Yu., Nasonova G.V., Tikhonova M.A., Kryuchkova I.V., Lisukov I.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. IFN α -induced dendritic cells in patients with multiple myeloma. Siberian Journal of Oncology. 2009; 6: 37–43. (in Russian)].

62. Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Вагнер Р.И. Лечение больных первичной меланомой кожи. Современное состояние проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2010; 4: 71–77. [Semiletova Yu.V., Anisimov V.V., Vagner R.I. Treatment of patients with primary skin melanoma: current problems. Siberian Journal of Oncology. 2010; 4: 71–77. (in Russian)].

63. Нехаева Т.Л. Оптимизация аутологических дендритно-клеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями. Сибирский онкологический журнал. 2013; 3: 52–56. [Nehaeva T.L. Autologous dendritic cell vaccine optimization for therapy of patients with disseminated malignant neoplasms. Siberian Journal of Oncology. 2013; 3: 52–56. (in Russian)].

64. Ilett E.J., Prestwich R.J., Kottke T., Errington F., Thompson J.M., Harrington K.J., Pandha H.S., Coffey M., Selby P.J., Vile R.G., Melcher A.A. Long-term remission of prostate cancer with extensive bone metastases upon immuno- and virotherapy: A case report. Gene Ther. 2009 May; 16 (5): 689–99. doi: 10.1038/gt.2009.29.

65. Ahlert T., Sauerbrei W., Bastert G., Ruhland S., Bartik B., Simian-tonaki N., Schumacher J., Häcker B., Schumacher M., Schirrmacher V.J. Tumor-cell number and viability as quality and efficacy parameters of autologous virus-modified cancer vaccine in patients with breast or ovarian cancer. Clin. Oncol. 1997; 15: 1354–1366.

Поступила/Received 16.03.2018
Принята в печать/Accepted 15.10.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ситковская Анастасия Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: grankina.anastasia@mail.ru. SPIN-код: 1659-6976. ResearcherID (WOS): E-7496-2018. Author ID (Scopus): 56381527400. ORCID: 0000-0002-6035-1756.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: elena-zlatnik@mail.ru. SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: novikovainna@yahoo.com. SPIN-код: 4810-2424. ResearcherID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-2360-5892.

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия) E-mail: onko-sekretar@mail.ru. SPIN-код: 1728-0329. ResearcherID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках Госзадания «Разработка и применение новых методов клеточных технологий для иммунотерапии опухолей».

Благодарности

Выражаем огромную благодарность Василисе Олеговне Ситковской за помощь в создании рисунков.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anastasia O. Sitkovskaya, Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: grankina.anastasia@mail.ru. ResearcherID (WOS): E-7496-2018. Author ID (Scopus): 56381527400. ORCID: 0000-0002-6035-1756.

Elena Yu. Zlatnik, MD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: elena-zlatnik@mail.ru. Author ID (Scopus): 6603160432.

Inna A. Novikova, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: novikovainna@yahoo.com. ResearcherID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Oleg I. Kit, MD, Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: onko-sekretar@mail.ru. ResearcherID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Funding

This work was performed under Government task «Development and application of new methods of cellular technology for tumor immunotherapy».

Acknowledgments

We are grateful to Vasilisa Olegovna Sitkovskaya for help in creating the drawings.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дыхно Ю.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Клинико-фармакологические особенности лекарственных взаимодействий опиоидов у пациентов с хроническим болевым синдромом в практической онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 114–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-114-122.

For citation: Bobrova O.P., Shnayder N.A., Zyryanov S.K., Dykhno Yu.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Clinico-pharmacological characteristics of opioid drug-drug interactions in cancer patients with chronic pain syndrome. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 114–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-114-122.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ОПИОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

О.П. Боброва^{1,2}, Н.А. Шнайдер³, С.К. Зырянов⁴, Ю.А. Дыхно^{1,2},
М.М. Петрова¹, Р.Ф. Насырова³

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: bor_351971@mail.ru¹
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»,
г. Красноярск, Россия²
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, г. Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, 3. E-mail: naschnaider@yandex.ru³
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия⁴
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com⁴

Аннотация

Цель исследования – анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии лекарственных взаимодействий опиоидов на индивидуальный выбор схем анальгетической терапии в онкологии. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library. **Результаты.** В обзоре показано клиническое значение фармакокинетических взаимодействий опиоидов с другими лекарственными средствами в рамках анальгетической терапии хронического болевого синдрома в онкологии. Освещаются вопросы индивидуального выбора анальгетиков разных групп в условиях коморбидности и сопутствующей лекарственной терапии с целью обеспечения эффективности/безопасности стратегии лечения, влияющей на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями. **Заключение.** Комплексная оценка факторов у пациентов, получающих опиоидные анальгетики, является предиктором эффективной и безопасной анальгетической терапии.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, опиоиды, хронический болевой синдром, коморбидность, злокачественные новообразования, анальгетики, лекарственная терапия, антидепрессанты, тамоксифен, антимиотики.

CLINICO-PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OPIOID DRUG-DRUG INTERACTIONS IN CANCER PATIENTS WITH CHRONIC PAIN SYNDROME

O.P. Bobrova^{1,2}, N.A. Shnayder³, S.K. Zyryanov⁴, Yu.A. Dyhno^{1,2},
M.M. Petrova¹, R.F. Nasyrova³

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Health Ministry of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia¹

1, P. Zheleznyaka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: bop_351971@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia²

16, Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology of the Health Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia³

3, Bekhterev Street, 192019-St. Petersburg, Russia. E-mail: naschnaider@yandex.ru³

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia⁴

6, Miklukho-Maklay Street, 117198-Moscow, Russia. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com⁴

Abstract

The aim of the review was to analyze published studies on the impact of opioid drug-drug interactions on the choice of analgesic therapy regimens. **Material and methods.** A systematic literature search was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and E-library databases. **Results.** The review showed a clinical significance of pharmacokinetic interactions of opioids with other drugs in cancer pain treatment. The problems of individual choice of analgesics from different groups under conditions of co-morbidity and concomitant medication were discussed to ensure the effectiveness/safety of the treatment strategy affecting the quality of life of cancer patients. **Conclusion.** A comprehensive assessment of factors in patients receiving opioid analgesics is a predictor of effective and safe analgesic therapy.

Key words: drug interactions, opioids, chronic pain syndrome, comorbidity, malignant neoplasms, analgesics, drug therapy, antidepressants, tamoxifen, antimycotics.

Введение

Многокомпонентный характер анальгетической терапии у пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС) онкологического генеза, согласно анальгетической лестнице ВОЗ, как правило, предопределяет риск лекарственных взаимодействий (ЛВД) как между анальгетиками и адъювантами, так и с лекарственными средствами (ЛС), назначенными для коррекции коморбидной патологии [1]. Доля пациентов, получающих опиоидную терапию, подвергающихся ЛВД, составляет 27–58 % [2], при этом ЛВД является причиной смерти примерно у 4 % больных с онкопатологией [3]. Однако точная распространенность ЛВД среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) неизвестна из-за разных схем и методов существующих исследований и популяций. ЛВД составляют значительную причину заболеваемости и смертности во всем мире, поскольку они могут приводить к снижению/инактивации терапевтического эффекта ЛС или усилению их токсичности, нарушая приверженность терапии [2, 3]. Медико-социальный характер ХБС и его масштабность с учетом имеющихся прогнозов по нарастанию частоты ЗНО в России и мире [4], необходимая длительность приема анальгетиков, отсутствие ре-

комендаций и стандартов медицинской помощи по персонализированному выбору опиоидов в условиях онкологического заболевания предопределили проведение данного исследования.

Цель исследования – анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии фармакокинетических лекарственных взаимодействий опиоидов на индивидуальный выбор эффективных и безопасных схем анальгетической терапии в онкологии.

Материал и методы

Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library по ключевым словам: опиоиды, лекарственные взаимодействия, фармакокинетика, хронический болевой синдром, онкология, персонализация, обзор литературы, opioids, druginteractions, pharmacokinetics, chronic pain syndrome, oncology, personalization, literature review.

Результаты и обсуждение

Охарактеризовано 18 семейств цитохрома P-450(CYP) [5], являющихся основными ферментами биотрансформации и катализирующих, как правило, первую фазу метаболических превращений ЛС [5]. Ведущую роль в метаболизме

Таблица 1

Ферменты биотрансформации опиоидов

МНН	CYP2D6	CYP3A4	CYP2B6	CYP2C8	UGT2B7	UGT1A1
Бупренорфин		+		+	++	
Фентанил	+	++				
Оксикодон	Активация	++			+	
Тапентадол	+				++	
Трамадол	Активация	++	+			
Морфин					++	+

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; ++ – основной путь метаболизма; + – альтернативный путь метаболизма.

опиоидов играют изоферменты семейств 2D6 (CYP2D6) и 3A4 (CYP3A4) цитохрома P 450 [6]. Опиоиды в основном метаболизируются несколькими изотипами ферментов, создавая возможность ферментативного шунтирования при возникновении блокады одного из изоферментов CYP другими ЛС или пищевыми продуктами (табл. 1) [7]. Полифункциональный характер изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, обеспечивающих 75 % метаболических превращений опиоидов, а также других ЛС и пищевых продуктов, предопределяет риск CYP-ассоциированных ЛВД в первую фазу лекарственного метаболизма [8].

Известно, что метаболизм опиоидов в печени представлен двумя фазами [6]. Методу конъюгации (глюкуронирования) – II фаза метаболизма с участием фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) – подвержены морфин, бупренорфин и тапентадол, имеющие наименьший потенциал ЛВД [9]. Однако морфин, бупренорфин и тапентадол, подвергаясь в основном глюкуронированию, сохраняют риск фармакодинамических взаимодействий с адъювантными ЛС [10], что необходимо учитывать в клинической практике.

Паллиативное лечение онкологических пациентов, как правило, значительно повышает риск ЛВД, приводящих к изменению эффективности и/или токсичности опиоидной терапии [11]. Известно, что многие ЛС являются ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, характеризуясь сильным или слабым влиянием на метаболизм (табл. 2).

Блокирование метаболизма CYP2D6 и CYP3A4 приводит к возрастанию концентрации опиоидов, вызывая токсичность [14], и, наоборот, активация метаболизма вышеупомянутых изоферментов приводит к снижению терапевтического эффекта, так как пациент приобретает фенотипический статус, соответствующий измененному метаболизму. Блокада CYP2D6 хинидином изменяет фармакокинетические параметры оксиморфона и нороксиморфона, уменьшая активность на 40 и 80 % соответственно [15]. Активность CYP3A в результате ЛВД может варьировать в 400 раз [16]. Учитывая риск ЛВД, необходимо помнить, что тамоксифен, диклофенак, налоксон, карбамазепин, трициклические антидепрессанты (ТЦА) и

бензодиазепины являются ингибиторами UGT2B7, что может привести к повышенной опиоидной чувствительности и реализации нежелательных побочных реакций (НПР) [17].

Морфин не обладает фармакокинетическими ЛВД с габапентином, тогда как АУС габапентина значительно (на 44,4 %) увеличилась в результате фармакодинамического взаимодействия [18].

Лекарственные взаимодействия опиоидов с антипсихотиками

Известно, что изоферменты CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4 играют ведущую роль в метаболизме антипсихотиков, входящих в состав комплексной анальгетической терапии ХБС [19]. Хотя изофермент CYP2D6 в центральной нервной системе максимально экспрессируется в мозжечке, а изофермент CYP3A4 – в нейронах мозжечка, стриатума, гиппокампа, базальных ганглиев и коры лобной доли больших полушарий головного мозга [20], печеночное содержание этих изоферментов играет основную роль в метаболизме ЛС, включая опиоиды и антидепрессанты [21] (табл. 3). Антидепрессанты венлафаксин, пароксетин, флуоксетин, сертралин ингибируют изофермент CYP2D6 [21], флувоксамин ингибирует CYP1A2.

Одновременное применение антидепрессантов в программах комплексной анальгетической терапии с опиоидами-пролекарствами (трамадол, кодеин, оксикодон) с превалирующим CYP2D6-метаболизмом может приводить к развитию НПР за счет избыточного накопления ЛС в крови при достижении насыщения изоферментов метаболизма через 4–5 периодов полувыведения последних [6], при применении опиоидов (морфин, фентанил, тапентадол) – к неэффективности анальгезии соответственно. Использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, пароксетина, венлафаксина) с трамаделом способствует реализации серотонинового синдрома за счет более высоких уровней (+) энантиомера трамадола, связанного с серотонинергической активностью [22], что необходимо учитывать при проведении комбинированной анальгетической терапии в клинической онкологии. Необходимо учитывать, что ингибиторы изофермента CYP2D6 (антидепрессанты и другие ЛС) также при взаимо-

Таблица 2

**Субстраты, индукторы и ингибиторы ферментов CYP2D6 и CYP3A4 [12, 13] с модификацией
О.П. Бобровой и соавт. [10]**

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
	CYP2D6	
Антиаритмические: флекаинид, лидокаин, мексилетин, пропафенон	Антиаритмические: амиодарон, хинидин	Рифампицин дексаметазон
Антипсихотики: галоперидол, перфеназин, респеридон, тиоридазин, зуклопентиксол	Антипсихотики: галоперидол, хлорпромазин	
Антидепрессанты: венлафаксин, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин	Антидепрессанты: циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, дулоксетин	
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, нортриптилин, сертралин	Трициклические антидепрессанты: кломипрамин	
Блокаторы H1 гистаминовых рецепторов: метоклопрамид, тамоксифен, фенформин, дифенгидрамин, лоратадин	Блокаторы H2 гистаминовых рецепторов: ранитидин, циметидин	
Бета-адреноблокаторы: карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол, алпренолол, небиволол	Блокаторы H1 гистаминовых рецепторов: хлорфенирамин	
Другие ЛС: амфетамин, хлофенирамин, декстрометорфан, золпидем	Другие ЛС: целекоксиб, доксорубицин, ритонавир, тербинафин	
Таргетные ЛС: gefitinib, imatinib		
	CYP3A4	
Антагонисты кальциевых каналов: амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил	Статины: simvastatin	Статины: atorvastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin
Статины: atorvastatin, lovastatin, simvastatin		
Сердечно-сосудистые ЛС: амиодарон, дигоксин, ивабрадин, варфарин, клопидогрель, дронедазон, прасугрел	Антиаритмики: амиодарон, хинидин	
Ингибиторы фосфодиэстеразы: sildenafil, tadalafil, benzodiazepines, alprazolam, clonazepam, midazolam, triazolam, diazepam, lorazepam	Ингибиторы фосфодиэстеразы: tadalafil	
Психоактивные ЛС: bromocriptin, carbamazepine, galoperidol, risperidone, valproates, venlafaxine, citalopram, fluoxetine	Психоактивные ЛС: clonazepam, fluoxetine, fluvoxamine, galoperidol, nortriptyline, sertraline	Психоактивные ЛС: phenobarbital, anticonvulsants, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, valproates, caffeine
Снотворные: золпидем, зопиклон, diazepam		
Антибиотики: azithromycin, clarithromycin, erythromycin, oleandomycin	Антибиотики: ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, dжозамицин, norfloxacin, oleandomycin, roxithromycin, telithromycin	
Противогрибковые: itraconazole, ketoconazole, terbinafine	Противогрибковые: clotrimazole, fluconazole, itraconazole, micконазол, voriconazole	
Химиопрепараты: cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, etoposide, gefitinib, ifosfamide, paclitaxel, vinorelbine, vincristine, imatinib, erlotinib, metотрексат, vinorelbine, paclitaxel	Химиопрепараты: imatinib, irinotecan	
Гормональные ЛС: tamoxifen, estradiol, levonorgestrel, testosterone, fluvестрант, dexamethasone, prednisolone, anastrozole	Гормональные ЛС: tamoxifen, levonorgestrel, etinилэстрадиол, raloxifen	
Другие: ganciclovir, glibenclamide, finasteride, galantamine, lansoprazole, lopерамид, лоратадин, ondansetron, repaglinide, tamсулозин, tropisetron, lapatinib, trastuzumab	Другие: cimetidine, disульфирам, метилпреднизолон, бергамот (грейпфрутовый сок)	

Таблица 3

Изоферменты цитохрома Р 450, участвующие в метаболизме антидепрессантов [20]

Лекарственное средство	CYP 2D6	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19
Амитриптилин	+	+		
Флуоксетин	+		+	
Пароксетин	+			
Циталопрам		+		
Эсциталопрам	++	+		+
Дулоксетин	++			
Венлафаксин	++	++		
Имипрамин	+			
Сертралин	+	+	+	

действию с субстратами способствуют повышению активности последних (табл. 2, 3), предопределяя развитие НПР.

Барбитураты и антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин) представляют собой индукторы изофермента CYP3A4 [23], и при их совместном назначении вместе с препаратами CYP3A4-ассоциированного метаболизма (галоперидол, клозапин, кветиапин) приводят к субтерапевтической концентрации субстратов, что требует коррекции дозового режима. Кроме того, показано, что изофермент CYP2C19 участвует в метаболизме диазепама, а изофермент CYP3A4 – в метаболизме альпразолама, клоназепама, мидазолама и триазолама [23], что может требовать учета субстратной активности в условиях коморбидной патологии.

Кроме антидепрессантов субстратами, ингибиторами изоферментов цитохрома Р450 являются некоторые сердечно-сосудистые ЛС, антибиотики, антимикотики, противовирусные и многие другие, что необходимо учитывать при определении объема терапии в условиях коморбидности. В зарубежном ретроспективном когортном исследовании, выполненном в 2008–10 гг. с включением 57 752 больных с ХБС, проанализирован отпуск опиоидов по результатам коммерческих заявок и электронных баз и показано, что частота фармакокинетических ЛВД составляет 5,7 % случаев (3 302 чел.). Расходы, связанные с терапией последствий ЛВД за 90-дневный период лечения опиоидами, составили \$ 3 366 против \$ 2 757 при отсутствии ЛВД с разницей в \$609 в мес. Среди наблюдаемых пациентов 97,7 % имели ЛВД, из них 83,3 % – за счет ингибирования изофермента CYP3A4, 11,9 % – за счет ингибирования изофермента CYP2D6, 57,3 % – за счет индукции изофермента CYP3A4 [24]. Частота ЛВД у оксикодона составляла 57,3 %, у фентанила – 32,9 %, у метадона – 18,3 %, у кодеина – 1,8 %. Частота ЛВД у ЛС по сопутствующей терапии составляла 34,5 % у флуконазола, 14 % – у дилтиазема, 11,4 % – у кларитромицина, 10,9 % – у верапамила (рис. 1). Время реализации CYP-ассоциированного ЛВД при 90-дневном наблюдении составило 25,4 дня

(18,6; 2,4 и 4,8 дня для ингибирования 3А, индукции 3А и ингибирования 2D6 соответственно). Структура наиболее частых ЛВД представлена на рис. 2 [24].

Пищевые лекарственные взаимодействия опиоидов

Способностью влиять на активность системы цитохромов Р450 обладают и продукты питания, а также никотин и другие вещества. Соединения, содержащиеся в соках, могут обеспечивать фармакокинетические взаимодействия с опиоидами, благодаря влиянию на скорость метаболических превращений ферментов биотрансформации, активность транспортеров [25]. Показано, что грейпфрутовый, клюквенный, сок помеллы, лайма и карамболя снижает активность изофермента CYP3A4. Причем минимальное влияние на CYP3A4 грейпфрутового сока показано при одновременном применении фентанила [26]. Также грейпфрутовый сок ингибирует гликопротеин Р, OATP-A, OATP-B и OATP-C [26]. Блокирование изофермента CYP3A4 также может быть вызвано чесноком и компонентами нефилтрованного кофе, кафетолом, зверобоем [26]. Влияние соков на активность изофермента CYP2D6 остается малоизученным.

Лекарственные взаимодействия опиоидов с тамоксифеном

Известно, что тамоксифен метаболизируется преимущественно CYP2D6- и CYP3A-зависимыми путями до 4-гидрокси-тамоксифена и эндоксифена, имеющих активность, в 30–100 раз большую, за счет плотности связывания с рецепторами эстрогенов, которая в 100 раз выше, чем у тамоксифена [27]. Блокирование изофермента CYP2D6 повышает риск рецидива гормонположительного рака молочной железы за счет блокирования образования метаболитов, что требует назначения альтернативной терапии ингибиторами ароматазы вместо тамоксифена. Совместное применение тамоксифена и СИОЗС также снижает эффективность противоопухолевой терапии за счет ингибирования изофермента CYP2D6 антидепрессантом [27].

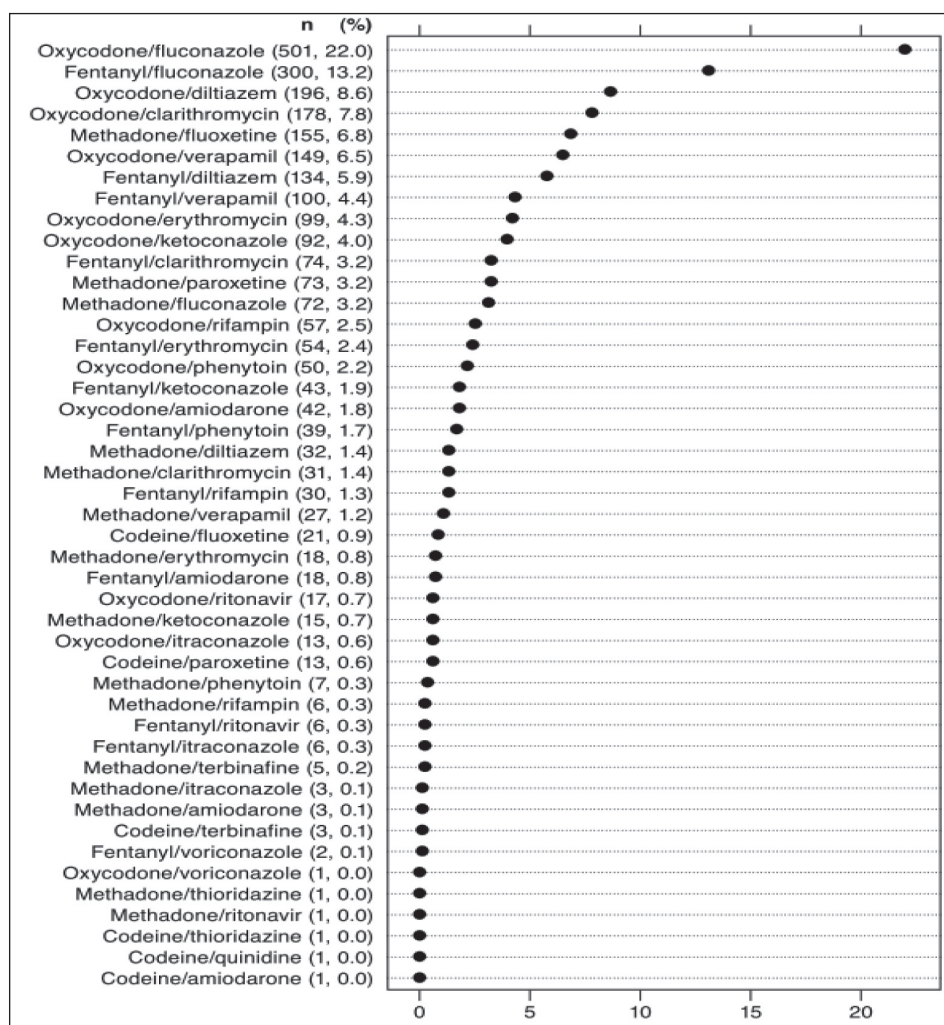


Рис. 1. Частота лекарственных взаимодействий опиоидов [24]

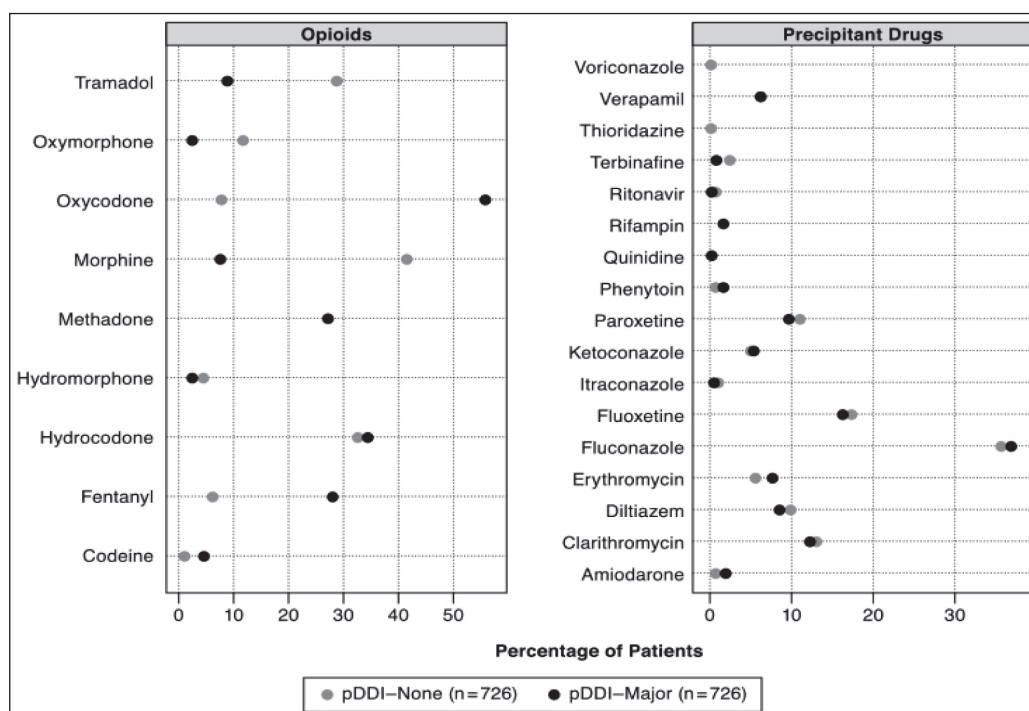


Рис. 2. Структура наиболее частых лекарственных взаимодействий опиоидов (результаты когортного исследования) [24]

Лекарственные взаимодействия опиоидов с антимикотиками

В многочисленных исследованиях показано различающееся влияние противогрибковых средств на фармакокинетические параметры опиоидов у здоровых добровольцев [28]. В частности, у здоровых добровольцев мужчин увеличивалась площадь под фармакокинетической кривой (AUC) бупренорфина при сопутствующей терапии вориконазолом и позаконазолом [28]; у фентанила в комбинации с вориконазолом показано снижение плазменного клиренса на 23 % и 16 % соответственно; у морфина сульфата в комбинации с итраконазолом продемонстрировано увеличение концентрации в плазме морфина на 28 %; оксикодон в комбинации с вориконазолом увеличивал $AUC_{0-\infty}$ в 3,6 раза соответственно за счет метаболического шунта. Основным механизмом влияния антимикотиков на фармакокинетику опиоидов является ингибирование гликопротеина Р. Однако кетоконазол усиливает болеутоляющее действие и НПР (например, тошноту, сонливость и зуд) у оксикодона. Итраконазол существенно не влияет на уровень глюкуронидов М3G и М6G и фармакодинамические эффекты морфина. Поэтому следует проявлять осторожность, особенно у пациентов, получающих кетоконазол, вориконазол или флуконазол во время длительного лечения фентанилом, чтобы избежать респираторных депрессий, вызванных повышенной концентрацией фентанила [29].

Взаимодействие трамадола с противогрибковыми агентами тербинафином (ингибитор CYP2D6) и итраконазолом (ингибитор CYP3A4) у здоровых людей приводило к увеличению $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и периода полувыведения орального трамадола 50 мг на 115, 53 и 48 % соответственно. Напротив, итраконазол оказывал незначительное влияние на фармакокинетику трамадола [28].

Ингибирование изофермента CYP3A кетоконазолом у пациентов с ХБС уменьшает фармакокинетические параметры оксикодона и метаболитов

нороксикодона и нороксиморфонана на 80 %. Сочетание кетоконазола и хинидина приводит к компенсационному 1,9-кратному увеличению AUC_{24ч} нороксикодона и 1,5-кратному увеличению Стах нороксикодона, а также незначительному 1,15-кратному увеличению AUC_{24ч} оксикодона за счет ферментного шунтирования [30].

Известно, что кахексия и нутритивная недостаточность приводят к снижению ферментативной активности цитохрома P450 [31], что может потребовать коррекции дозы опиоидов-лекарств в сторону уменьшения и в сторону увеличения для опиоидов-пролекарств.

Заключение

Оценка биотрансформации опиоидов у конкретного пациента трудна в связи с многофакторностью, особенно из-за сочетания цитохром-опосредованных и цитохром-независимых путей метаболизма. Риск ЛВД возрастает у лиц пожилого и старческого возраста, при нарушениях абсорбции ЛС в связи с асцитом, вызванным канцероматозом брюшной полости, и/или мукозитом на фоне полихимиотерапии, при нарушении моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, приводящего к изменению спланхического кровотока, а также при функциональной недостаточности печени и/или почек за счет метастатического поражения и/или конкурирующей патологии, и/или основного опухолевого заболевания.

Возможность фармакогенетического тестирования пациентов на различные по скорости лекарственного метаболизма фенотипы по каждому изоферменту цитохрома (нормальные, сверхбыстрые, промежуточные) позволит внести вклад в персонализацию анальгетической фармакотерапии. Комплексная оценка факторов, влияющих на фармакокинетические параметры опиоидных анальгетиков у конкретного пациента, является предиктором эффективной и безопасной анальгетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Summers K.H., Puenpatom R.A., Rajan N., Ben-Joseph R., Ohsfeldt R. Economic impact of potential drug – drug interactions in opioid analgesics. *J Med Econ.* 2011; 14 (4): 390–96. doi: 10.3111/13696998.2011.
- van Leeuwen R.W.F., Swart E.L., Boven E., Boom F.A., Schuitmaker M.G., Hugtenburg J.G. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol.* 2011 Oct; 22 (10): 2334–41. doi: 10.1093/annonc/mdq761.
- Buajordet I., Ebbesen J., Erikssen J., Brørs O., Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med.* 2001; 250: 327–341.
- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
- Kapur B.M., Lala P.K., Shaw J.L. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem.* 2014 Sep; 47 (13–14): 1169–87. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065.
- Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug – drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011 Sep; 17 Suppl 11: S276–87.
- Cavallari L.H., Jeong H., Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2011; 4: 123–36. doi: 10.2147/PGPM.S15497.
- Gudin J. Opioid therapies and cytochrome p450 interactions. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Dec; 44 (6 Suppl): S4–14. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.08.013.
- Mercadante S., Porzio G., Aielli F., Adile C., Verna L., Ficorella C., Giarratano A., Casuccio A. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jun; 29 (6): 661–6. doi: 10.1185/03007995.2013.791617.
- Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (3): 94–100. [Bobrova O.P., Dyhno Y.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K. Pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of personalized analgesic therapy with fentanyl TTS in clinical oncology. *Siberian journal of oncology.* 2018; 17 (3): 94–100. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.
- Bernard S.A., Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (8): 1780–1799. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1780
- Smith H.S. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jul; 84 (7): 613–24. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60750-7.
- Samer C.F., Lorenzini K., Ing. Rollason V., Daali Y., Desmeules J.A. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013 Jun; 17 (3): 165–84. doi: 10.1007/s40291-013-0028-5.
- Madadi P., Hildebrandt D., Gong I.Y., Schwarz U.I., Ciszewski C., Ross C.J., Sistonen J., Carleton B.C., Hayden M.R., Lauwers A.E., Koren G. Fatal hydrocodone overdose in a child: pharmacogenetics and

- drug interactions. *Pediatrics*. 2010 Oct; 126 (4): e986–9. doi: 10.1542/peds.2009-1907.
15. *Samer C.F., Daali Y., Wagner M., Hopfgartner G., Eap C.B., Rebsamen M.C., Rossier M.F., Hochstrasser D., Dayer P., Desmeules J.A.* The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol*. 2010 Jun; 160 (4): 907–18. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00673.x.
 16. *Wilkinson G.R.* Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2211–21. doi:10.1056/NEJMr032424.
 17. *Donato M.T., Montero S., Castell J.V., Gómez-Lechón M.J., Lahoz A.* Validated assay for studying activity profiles of human liver UGTs after drug exposure: inhibition and induction studies. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Mar; 396 (6): 2251–63. doi: 10.1007/s00216-009-3441-1.
 18. *Chen C., Upward J., Arumugham T., Stier B., Davy M.* Gabapentin enacarbil and morphine administered in combination versus alone: a double-blind, randomized, pharmacokinetic, and tolerability comparison. *Clin Ther*. 2015 Feb 1; 37 (2): 349–57. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.10.015.
 19. *Фурса О.О., Козловский В.Л.* Роль цитохром p450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков. Социальная и клиническая психиатрия. 2013; 23 (4): 51–55. [Foursa O.O., Kozlovsky V.L. The role of cytochrome p450-dependent biotransformation in metabolism of antipsychotics. *Russian Society of Psychiatrists*. 2013; 23 (4): 51–55. (in Russian)].
 20. *Tekes K., Hashemi F., Szegi P., Sotonyi P., Laufer R., Kalasz H.* Prodrugs and active metabolites among antidepressive compounds. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2011 Jun; 13 (2): 103–10.
 21. *Alfaro C.L., Lam Y.W., Simpson J., Ereshefsky L.* CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol*. 2000 Jan; 40 (1): 58–66.
 22. *Parker R.B., Soberman J.E.* Effects of paroxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immediate-release and extended-release metoprolol. *Pharmacotherapy*. 2011 Jul; 31 (7): 630–41. doi: 10.1592/phco.31.7.630.
 23. *Donato M.T., Hallifax D., Picazo L., Castell J.V., Houston J.B., Gomez-Lechón M.J., Lahoz A.* Metabolite formation kinetics and intrinsic clearance of phenacetin, tolbutamide, alprazolam and midazolam in adenoviral P450 transfected HepG2 cells, and comparison with hepatocytes and in vivo. *Drug Metab Dispos*. 2010 Sep; 38 (9): 1449–55. doi: 10.1124/dmd.110.033605.
 24. *Pergolizzi J.V.Jr., Ma L., Foster D.R., Overholser B.R., Sowinski K.M., Taylor R.Jr., Summers K.H.* The prevalence of opioid-related major potential drug-drug interactions and their impact on health care costs in chronic pain patients. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20 (5): 467–76. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.5.467.
 25. *Feng X.Q., Zhu L.L., Zhou Q.* Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J Pain Res*. 2017; 10: 1225–39. doi: 10.2147/JPR.S138698. ecollection 2017.
 26. *Hanley M.J., Cancelon P., Widmer W.W., Greenblatt D.J.* The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Mar; 7 (3): 267–86. doi: 10.1517/17425255.2011.553189.
 27. *Madlensky L., Natarajan L., Tchu S., Pu M., Mortimer J., Flatt S.W., Nikoloff D.M., Hillman G., Fontecha M.R., Lawrence H.J., Parker B.A., Wu A.H., Pierce J.P.* Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May; 89 (5): 718–25. doi: 10.1038/clpt.2011.32.
 28. *Fihlman M., Hemmälä T., Hagelberg N.M., Kuusniemi K., Backman J.T., Laitila J., Laine K., Neuvonen P.J., Olkkola K.T., Saari T.* Voriconazole more likely than posaconazole increases plasma exposure to sublingual buprenorphine causing a risk of a clinically important interaction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72 (11): 1363–1371. doi: 10.1007/s00228-016-2109-y.
 29. *Ziesenitz V.C., König S.K., Mahlke N.S., Skopp G., Haefeli W.E., Mikus G.* Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55 (6): 708–717. doi: 10.1002/jcph.469.
 30. *Samer C.F., Daali Y., Wagner M., Hopfgartner G., Eap C.B., Rebsamen M.C., Rossier M.F., Hochstrasser D., Dayer P., Desmeules J.A.* The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol*. 2010 Jun; 160 (4): 907–18. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00673.x.
 31. *Trobec K., Kerec Kos M., von Haehling S., Springer J., Anker S.D., Lainscak M.* Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Nov 8; 8 (11): e79603. doi: 10.1371/journal.pone.0079603.

Поступила/Received 27.08.18
Принята в печать/Accepted 26.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; врач-клинический фармаколог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: bor_351971@mail.ru. SPIN-код: 3525-8218. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-код: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. ResearcherID (WOS): M-7084-2014.

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов (г. Москва, Россия). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-код: 2725-9981. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. SPIN-код: 2505-2322. ORCID: 0000-0003-0075-215x. ResearcherID (WOS): O-8028-2015.

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-код: 3531-2179. ORCID: 0000-0002-8493-0058. ResearcherID (WOS): L-5623-2014.

Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: reginaf@bekhterev.ru. SPIN-код: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434. ResearcherID (WOS): B-1259-2014. Author ID (Scopus): 15769218400.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Associated Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting and Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Clinical Pharmacologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: bop_351971@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Natalya A. Shnayder, MD, Professor, Leading Researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: naschnaider@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2840-837X. ResearcherID (WOS): M-7084-2014.

Sergei K. Zyryanov, MD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

Yuri A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0075-215X. ResearcherID (WOS): O-8028-2015.

Marina M. Petrova, MD, Professor, Head of the Department of Ambulance Care, State Educational Institution of the Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: stk99@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8493-0058. ResearcherID (WOS): L-5623-2014.

Regina F. Nasyrova, MD, DSc, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Leading Researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: reginaf@bekhterev.ru. Author ID (Scopus): 15769218400. ORCID: 0000-0003-1874-9434. ResearcherID (WOS): B-1259-2014.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-123-127

УДК: 617.553-006.363.04-073.756.8

Для цитирования: Лагкуева И.Д., Ребрикова В.А., Егорова Е.В., Сергеев Н.И., Котляров П.М., Близняков О.П. Компьютерно-томографическая семиотика лейомиосаркомы забрюшинной локализации исходящей из мышечной стенки селезеночной вены (клиническое наблюдение). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 123–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-123-127.

For citation: Lagkueva I.D., Rebrikova V.A., Egorova E.V., Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Bliznyukov O.P. Computer tomographic semiotics of retroperitoneal leiomyosarcoma arising from the muscular wall of the splenic vein: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 123–127. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-123-127.

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ ЗАБРЮШИННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ, ИСХОДЯЩЕЙ ИЗ МЫШЕЧНОЙ СТЕНКИ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ ВЕНЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

И.Д. Лагкуева, В.А. Ребрикова, Е.В. Егорова, Н.И. Сергеев, П.М. Котляров,
О.П. Близняков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 117997, ул. Профсоюзная, 86. E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

Аннотация

Актуальность проблемы объясняется сложностью диагностики внеорганных образований ретроперитонеума по данным лучевых методов исследования. Это обусловлено большими пространствами, заполненными рыхлой жировой клетчаткой, которые позволяют образованию длительное время развиваться бессимптомно. Кроме того, этот вид патологии является достаточно редким, а рентгенологическая семиотика и клиническая картина могут быть неспецифичными. **Описание.** Представлено редкое клиническое наблюдение 53-летней пациентки, у которой по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с рентгенконтрастным усилением было выявлено объемное образование забрюшинного пространства. Ряд дополнительных диагностических процедур, а также данные морфологического исследования позволили установить окончательный диагноз – внеорганный забрюшинный лейомиосаркома, исходящая из мышечной стенки селезеночной вены. **Заключение.** Как показал ретроспективный анализ данных КТ, краевой дефект контрастированной селезеночной вены, обусловленный опухолью, может являться вероятностным признаком происхождения данного новообразования из мышечной стенки сосуда. Окончательный диагноз ставится на основании морфологического исследования.

Ключевые слова: лейомиосаркома, селезеночная вена, компьютерная томография, брюшная полость.

COMPUTER TOMOGRAPHIC SEMIOTICS OF RETROPERITONEAL LEIOMYOSARCOMA ARISING FROM THE MUSCULAR WALL OF THE SPLENIC VEIN: A CASE REPORT

I.D. Lagkueva, V.A. Rebrikova, E.V. Egorova, N.I. Sergeev, P.M. Kotlyarov,
O.P. Bliznyukov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russia
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia. E-mail: blisnukov@mail.ru

Abstract

Background. Diagnostic imaging of retroperitoneal neoplasms that arise within the retroperitoneal space but outside the major organs in this space is challenging due to the presence of large spaces filled with fatty tissue that allows the tumor to develop asymptotically for a long time. In addition, these tumors are rare, and radiological semiotics and clinical manifestations can be nonspecific. **Case presentation.** We present the rare clinical case of a 53-year-old patient with a large retroperitoneal mass detected by contrast-enhanced computed tomography. Additional imaging diagnostic procedures as well as histological findings helped to make a definitive diagnosis: extraorganic retroperitoneal leiomyosarcoma arising from the muscular wall of the splenic vein. **Conclusion.** The retrospective analysis of CT data showed that the tumor-induced marginal defect in the contrasted splenic vein may indicate the tumor arising from the muscular wall of the vessel. The final diagnosis was made on the basis of a morphological study.

Key words: leiomyosarcoma, splenic vein, computed tomography, abdominal cavity.

Введение

Ретроперитонеальные внеорганные саркомы мягких тканей составляют 10–15 % всех случаев саркомы мягких тканей. Из-за больших пространств и рыхлой структуры забрюшинной клетчатки образования длительное время развиваются бессимптомно. Лейомиосаркома (ЛМС) занимает третье место по частоте среди злокачественных опухолей мягких тканей после липосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, составляя от 5 до 10 % сарком мягких тканей. Лейомиосаркомы развиваются из мышечной ткани, составляют 0,2 % по отношению ко всем опухолям человека, могут развиваться в любом органе [1–4]. Описаны случаи возникновения лейомиосаркомы из нижней полой вены [5, 6]. К 2014 г. в литературе было представлено 4 случая лейомиосаркомы из селезеночной вены [7, 8]. При забрюшинной локализации ЛМС обычно достигают крупных размеров, инфильтрируют рядом расположенные органы и сосуды (что затрудняет дооперационное распознавание органопринадлежности) и часто оказываются неоперабельными. Лучевые методы диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томографии) – ведущие в выявлении объемных образований брюшной полости, таза на доклиническом этапе их развития. Наиболее полное представление о размерах, органопринадлежности, распространенности и возможной природе образования дают компьютерная и магнитно-резонансные томографии с контрастным усилением [9–11].

В доступной литературе нами не найдено отечественных работ по лейомиосаркомам, исходящим из мышечной стенки селезеночной вены. В качестве примера приводим клиническое наблюдение лейомиосаркомы, исходящей из клеток мышечной оболочки селезеночной вены.

Клиническое наблюдение

Больная П., 1965 г. р., предъявляла жалобы на горечь во рту. В октябре 2017 г. в связи с вышеуказанными жалобами по месту жительства выполнено УЗИ органов брюшной полости. Обнаружено

объемное образование хвоста поджелудочной железы. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием также подтверждено наличие объемного образования хвоста поджелудочной железы. Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения обратилась в Российский научный центр рентгенорадиологии. Перенесенные заболевания: в 2010 г. ампутация матки с левыми придатками. Из лабораторных анализов обращало внимание повышение АЛТ до 56,9; АСТ до 47,0. При рентгенологическом исследовании желудка и 12-перстной кишки в условиях двойного контрастирования, преимущественно в ортопозиции по большой кривизне, на уровне верхней трети тела желудка, визуализируется овальной формы краевой дефект с четкими контурами, на протяжении 5,7 см, в глубину – 1,5 см. На этом уровне отмечается сближение складок желудка, с ровными и четкими контурами на всем протяжении; перистальтические волны нормальной глубины, эвакуация не изменена. Стенки желудка эластичные во всех отделах. Выявлен дивертикул нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Заключение: оттеснение верхней трети тела желудка образованием, расположенным вне желудка (рис. 1).

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография с болюсным усилением «Ультравист 390» органов брюшной полости. На серии КТ органов брюшной полости в проекции хвоста поджелудочной железы визуализируется объемное образование 60×61×63 мм с выраженным неравномерным накоплением контрастного препарата на протяжении 10 мм без границы с задней стенкой тела желудка, смещаясь с ней при полипозиционном исследовании, также отсутствует четкая граница с хвостом поджелудочной железы. Сосуды не изменены. Печень не увеличена, контуры ровные и четкие, внутри- и внепеченочные протоки не расширены, структура паренхимы однородная. Желчный пузырь обычных размеров и расположения, контуры ровные и четкие, стенка не утолщена, в просвете дополнительные образования не определяются. Селезенка не увеличена, контуры

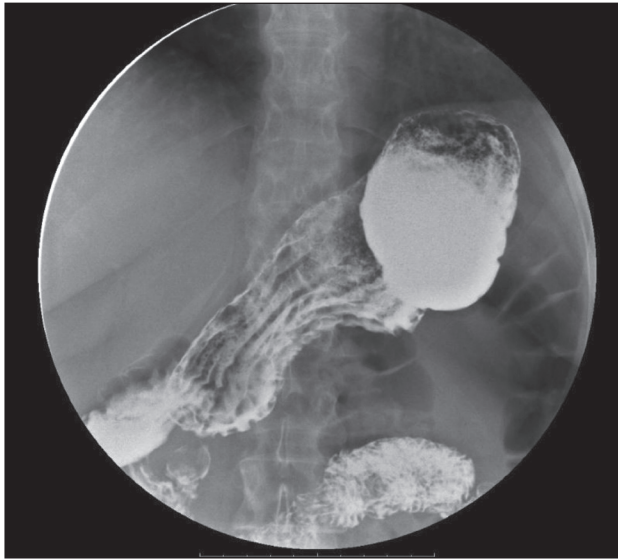


Рис. 1. Рентгеноскопия желудка. Лейомиосаркома забрюшинного пространства – сдавление стенки тела желудка по большой кривизне. Рельеф слизистой органа сохранен

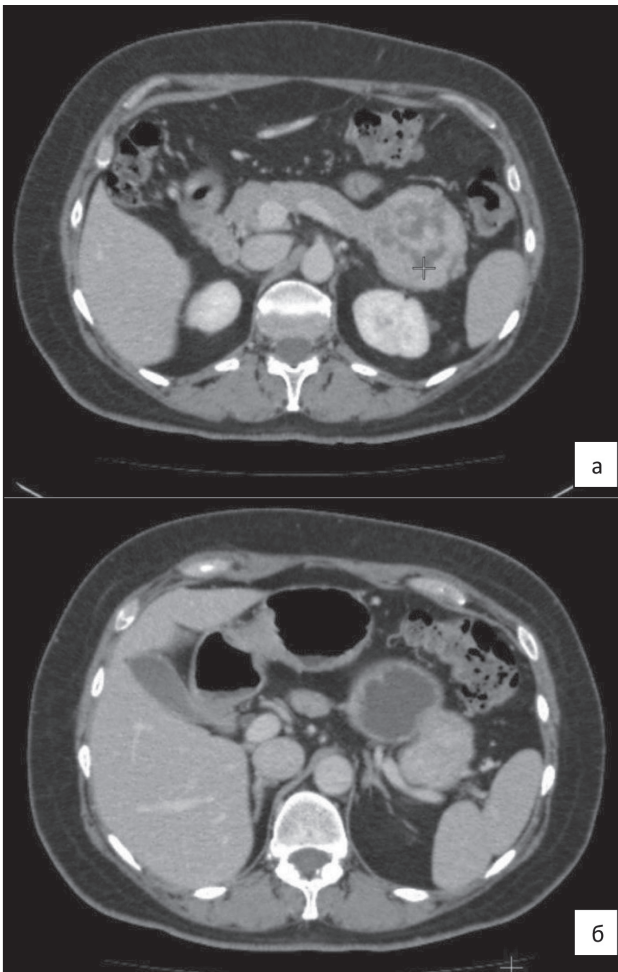


Рис. 2. Лейомиосаркома забрюшинного пространства. МСКТ, с болюсным усилением, аксиальные срезы: а) объемное образование, прилежащее к хвосту поджелудочной железы, телу желудка с деформацией последнего; б) объемное образование, сдавливающее селезеночную вену. Обращает внимание гетерогенное накопление контрастного вещества опухолью с наличием гиподенсных участков

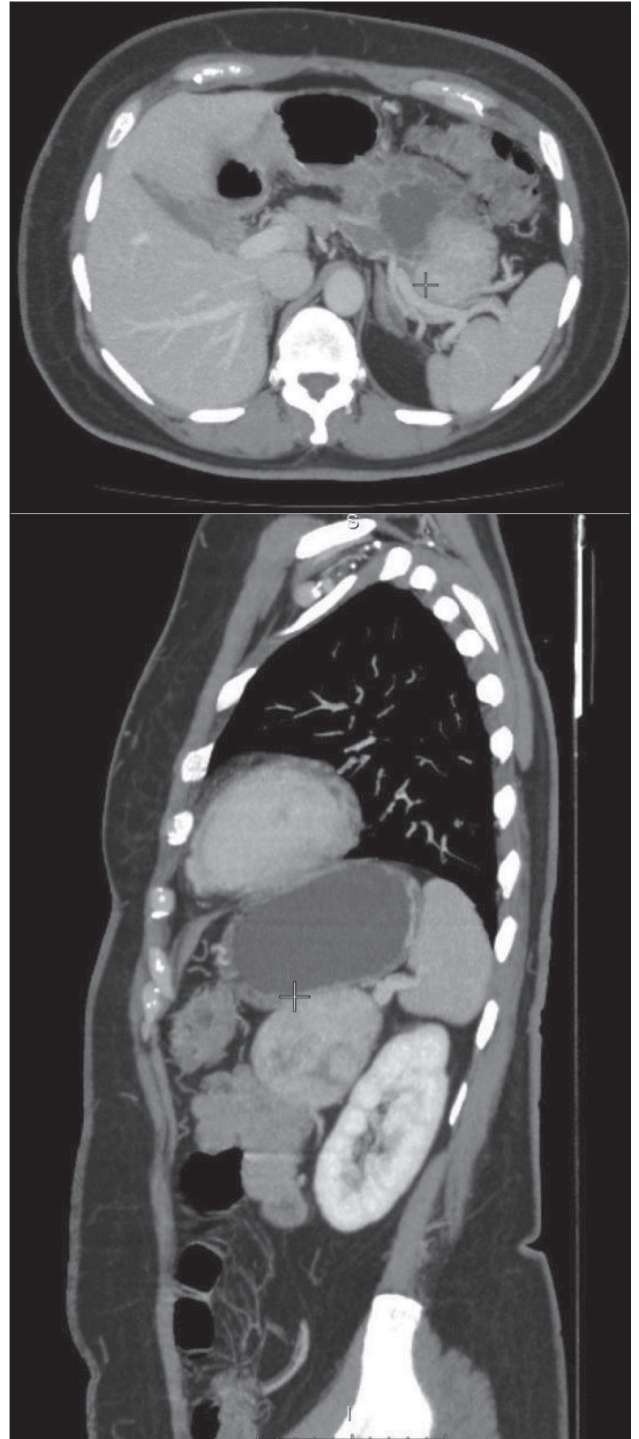


Рис. 3. Лейомиосаркома забрюшинного пространства. МСКТ с болюсным усилением. Постпроцессинговая обработка изображений в режиме MIP в аксиальной и сагиттальной плоскостях (срез толщиной 8 мм). На сканах визуализируется плотное прилегание образования к селезеночной вене, давление на желудок

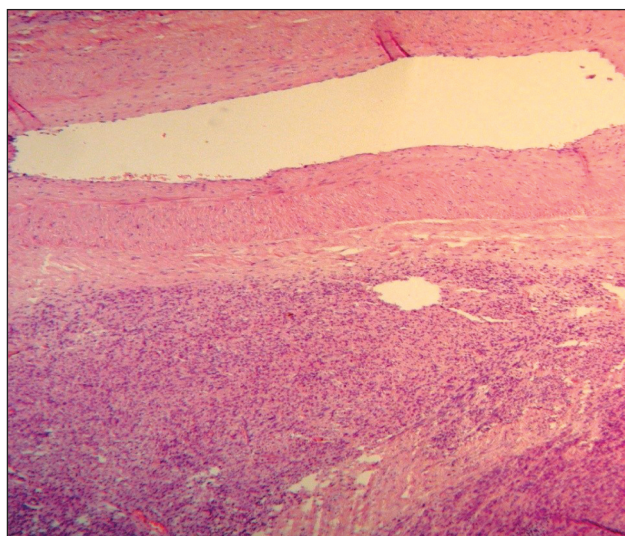


Рис. 4. Микрофото. Гистологическое строение лейомиосаркомы. Опухоль исходит из клеток мышечной оболочки селезеночной вены. Просвет вены слева. $\times 50$. Окраска гематоксилином и эозином

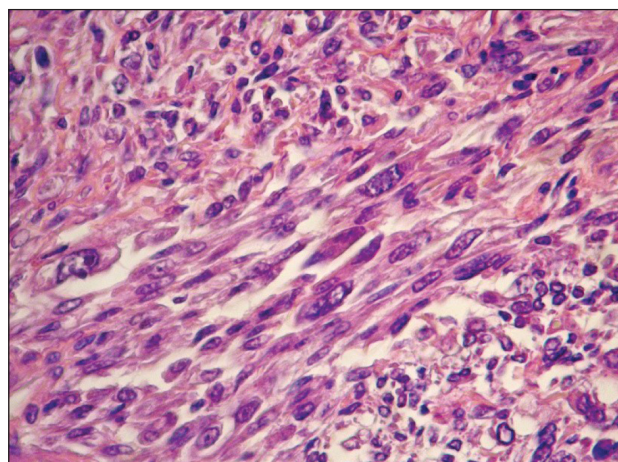


Рис. 5. Микрофото. Гистологическая структура лейомиосаркомы. Пучки веретенообразных клеток среди коллагеновой стромы, митозы. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

ровные и четкие, структура паренхимы однородная, плотность не изменена. Поджелудочная железа обычных размеров, типично расположена, в остальных отделах контуры ровные и четкие, плотность и структура паренхимы не изменены. Парапанкреатическая клетчатка без особенностей. Надпочечники типичного расположения, размеров и структуры. Почки обычного расположения и размеров, контуры ровные и четкие, плотность и структура паренхимы не изменены. В проекции почечных синусов дополнительные образования не определяются, ЧЛС и верхние отделы мочеточников не расширены. Увеличенных лимфатических узлов нет. Жидкости в брюшной полости нет. Заключение: Опухоль брюшной полости, возможно, исходящая из стенки желудка (рис. 2, 3).

Выполнено видеолaparоскопическое удаление опухоли с резекцией хвоста поджелудочной железы, спленэктомией. На операции представлялось, что опухоль исходит из хвоста поджелудочной железы. После исследования операционного материала было сделано заключение: внеорганный забрюшинный лейомиосаркома 3-й степени злокачественности (по системе FNCLCC). Опухоль врастает в капсулу и паренхиму хвоста поджелудочной железы (на глубину 3 мм). Ткань поджелудочной железы и селезенки обычного строения. Опухоль исходит

из клеток мышечной оболочки селезеночной вены. В крае резекции хвоста поджелудочной железы опухоль не обнаружена (рис. 4, 5).

Заключение

Приведенный случай демонстрирует сложность определения органной принадлежности забрюшинных образований при достижении ими больших размеров. Компьютерная томография позволяет получить информацию о расположении опухоли, числе узлов, размерах, взаимоотношении с окружающими органами, магистральными сосудами, наличии метастазов. Однако при больших размерах опухоли достоверно точно установить ее органопринадлежность затруднительно. В пользу злокачественного характера опухоли свидетельствовало гетерогенное накопление контрастного вещества при болюсном контрастном усилении, что подтверждается данными других исследователей [2–11]. Гистологическое исследование установило, что забрюшинная лейомиосаркома исходит из мышечной стенки селезеночной вены. Ретроспективно можно полагать, что краевой дефект селезеночной вены, выявлявшийся при КТ с болюсным контрастным усилением, является симптомом, позволяющим предполагать принадлежность лейомиосаркомы к сосудистой структуре, в данном наблюдении – к селезеночной вене.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Березовская Т.П., Вальков А.Ю., Михайлова Е.В., Валькова В.Н., Нагибин А.В. Лейомиосаркома забрюшинного пространства: МР-томографическая и гистологическая корреляция (Клиническое наблюдение). Медицинская визуализация. 2005; 4: 51–55. [Berezovskaya T.P., Valkov A.Yu., Mihajlova E.V., Valkova V.N., Nagibin A.V. Retroperitoneal Leiomyosarcoma: MRI with Morphological Correlation (Case report). Medical Visualization. 2005; 4: 51–55. (in Russian)].
2. Lal H., Neyaz Z., Kapoor V.K., Pottakkat B., Gupta P. Local recurrence and multi-organ metastasis of primary retroperitoneal leiomyosar-

coma in unusual locations after surgical resection. J Radiol Case Rep. 2011; 5 (6): 1–8. doi: 10.3941/jrcr.v5i6.626.

3. Hodzic J., Golka K., Möhring K., Riedasch G. Retroperitoneal leiomyosarcoma. A rare differential diagnosis of an adrenal tumor. Urologe A. 2006 Feb; 45 (2): 209–12. doi: 10.1007/s00120-005-0930-5.

4. Mateo Vallejo F., Dominguez Reinado M.R., Medina Achirica C., Diaz Oteros M., Esteban Ramos J.L., Melero Brenes S. Giant retroperitoneal leiomyosarcoma. Multiorgan block removal. Int J Surg Case Rep. 2014; 5 (12): 1050–3. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.10.061.

5. Laskin W.B., Fanburg-Smith J.C., Burke A.P., Kraszevska E., Fetsch J.F., Miettinen M. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010 Jun; 34 (6): 873–81. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181dd569.
6. Dull B.Z., Smith B., Tefera G., Weber S. Surgical management of retroperitoneal leiomyosarcoma arising from the inferior vena cava. *J Gastrointest Surg.* 2013 Dec; 17 (12): 2166–71. doi: 10.1007/s11605-013-2385-0.
7. Patrono D., Molinaro L., Mazza E., Romagnoli R., Salizzoni M. Splenic vein leiomyosarcoma: case report and review of the literature *JOP.* 2014 Sep 28; 15 (5): 512–4. doi: 10.6092/1590-8577/2803.
8. Aguilar C., Socola F., Donet J.A., Gallastegui N., Hernandez G.A. Leiomyosarcoma of the splenic vein *Clin Med Insights Oncol.* 2013 Oct 15; 7: 263–8. doi: 10.4137/CMO.S12403.
9. Niver B.E., Megibow A.J., Faust M.J., Rosenkrantz A.B. Multidetector CT appearance of leiomyosarcoma of the splenic vein. *Clin Radiol.* 2011 Jul; 66 (7): 688–90. doi: 10.1016/j.crad.2011.01.006.
10. Котляров П.М., Виниковецкая А.В., Гваришвили М.А., Шадури Е.В., Егорова Е.В. Лучевая диагностика мезенхимальных неорганных опухолей забрюшинного пространства. Медицинская визуализация. 2009; 2: 52–58. [Kotlyarov P.M., Vinikovetskaja A.V., Gvarishvili M.A., Shaduri E.V., Egorova E.V. Diagnostic Imaging of Mesenchymal Nonorganic Tumors of Retroperitoneum. *Medical Visualization.* 2009; 2: 52–58. (in Russian)].
11. Виниковецкая А.В., Котляров П.М., Егорова Е.В., Шадури Е.В. Применение компьютерной томографии в комплексной лучевой диагностике неорганных опухолей забрюшинного пространства. Вестник Московского онкологического общества. 2009; 3: 5–6. [Vinikovetskaja A., Kotlyarov P., Egorova E., Shaduri E. CT-angiography for retroperitoneal tumors. *Bulletin of the Moscow Cancer Society.* 2009; 3: 5–6. (in Russian)].

Поступила/Received 07.03.18
Принята в печать/Accepted 03.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лагкуева Ирина Джабраиловна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: ilagkueva@mail.ru.

Ребрикова Вера Александровна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: 1440707mv@list.ru. SPIN-код: 3848-9432. AuthorID (РИНЦ): 870173.

Егорова Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9669-6326. AuthorID (РИНЦ): 703406.

Сергеев Николай Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru. SPIN-код: 2408-6502. AuthorID: 720796.

Котляров Пётр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-код: 1781-2199. AuthorID: 194339.

Близнюков Олег Петрович, доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: blisnukov@mail.ru.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Irina D. Lagkueva, MD, Researcher, Department of New Technologies and Semiotics of Radiological Diagnosis of Diseases of Organs and Systems, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: ilagkueva@mail.ru.

Vera A. Rebrikova, MD, Researcher, Department of New Technologies and Semiotics of Radiological Diagnosis of Diseases of Organs and Systems, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Ekaterina V. Egorova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of New Technologies and Semiotics of Radiological Diagnosis of Diseases of Organs and Systems, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Nikolai I. Sergeev, MD, PhD, Leading Researcher, Department of New Technologies and Semiotics of Radiological Diagnosis of Diseases of Organs and Systems, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4147-1928.

Piotr M. Kotlyarov, MD, Professor, Head of the Department of New Technologies and Semiotics of Radiological Diagnosis of Diseases of Organs and Systems, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: marnad@list.ru.

Oleg P. Bliznyukov, MD, DSc, Head of the Pathoanatomical Department of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: blisnukov@mail.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

СОДЕРЖАНИЕ «СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» ЗА 2018 ГОД CONTENTS OF SIBERIAN JOURNAL ON ONCOLOGY FOR 2018

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Кривенко А.Н., Федорончук Т.В., Чойнзонов Е.Л., Иванов Р.А., Гришин Д.В., Лисица А.В., Кайшева А.Л. Развитие отечественного рынка постгеномных технологий. № 6. С. 7–14.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. Гордиенко В.П., Мажарова О.А., Сахратулаева С.С., Екония Д.Т. Онкоурологическая ситуация в отдельно взятом регионе Дальневосточного Федерального округа. № 5. С. 14–19.

3. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Шелыгин К.В. Заболеваемость раком прямой кишки в Архангельской области: тренды и краткосрочный прогноз (по данным областного канцер-регистра). № 5. С. 5–13.

4. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н. Заболеваемость, смертность населения от рака легкого, достоверность учета. № 6. С. 15–26.

5. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н. Смертность населения Томской области от злокачественных новообразований дыхательной системы. № 3. С. 5–10.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

6. Аксененко М.Б., Комина А.В., Палкина Н.В., Аверчук А.С., Рыбников Ю.А., Дыхно Ю.А., Рукиа Т.Г. Транскриптомный анализ клеток меланомы, полученных из различных участков первичной опухоли (на англ.). № 4. С. 59–66.

7. Анисименко М.С., Пауль Г.А., Козяков А.Е., Гуткина Н.И., Бердюгина Д.А., Гаранин А.Ю., Буторина А.В., Горностаева Е.В., Хафизов К.Ф., Вяткин Ю.В., Штокало Д.Н., Коваленко С.П. Спектр мутаций гена BRCA1 у больных раком молочной железы в раннем возрасте в России (на англ.). № 4. С. 53–58.

8. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Хадагаев И.Б., Фурсов С.А., Усынин Е.А., Тарасова А.С., Сорокин Д.А., Фальтин В.В., Усова А.В. Непосредственные результаты расширенных и мультивисцеральных резекций при раке прямой кишки. № 6. С. 41–48.

9. Афонин Г.В., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А., Бекетов Е.Е., Каприн А.Д. Эффективность адъювантной лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных операбельным раком молочной железы. № 5. С. 37–44.

10. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Анализ результатов применения флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиом высокой степени злокачественности. № 2. С. 18–26.

11. Вторушин С.В., Рачковский К.В., Крахмаль Н.В., Степанов И.В., Завьялова М.В. Связь между регулируемыми белками аутофагии M-toг и BECLIN-1 и параметрами лимфогенного метастазирования при колоректальном раке (на англ.). № 4. С. 41–47.

12. Доманский Н.А., Семиглазов В.В., Карачун А.М., Лебедев К.К., Самсонов Д.В., Доманский А.А. Результаты использования миоластики для закрытия дефекта тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. № 6. С. 35–40.

13. Каприн А.Д., Аполухин О.И., Алексеев Б.Я., Роцин Д.А., Качмазов А.А., Перепечин Д.В., Головащенко М.П. Медико-социальная и клиническая характеристика когорты пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. № 2. С. 5–10.

14. Кошель А.П., Дроздов Е.С., Дибина Т.В., Клоков С.С., Миронова Е.Б., Ракина Ю.Ю. Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы. № 6. С. 27–34.

15. Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Анурова О.А., Назлиев П.В., Стилиди И.С. Наследственный рак желудка диффузного типа: генетические аспекты и профилактическая тотальная гастрэктомия (на англ.). № 4. С. 48–52.

16. Очиров М.О., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Чернышова А.Л., Виллерт А.Б., Молчанов С.В., Чуруксаева О.Н., Кишкина А.Ю. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации «сторожевых» лимфатических узлов при гинекологическом раке. № 5. С. 45–51.

17. Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Григорьев Е.Г., Глуценко С.А., Пономарева А.А., Сыркашев В.А. Значение факторов прогноза при проведении термохимиолучевой терапии глиобластом головного мозга. № 5. С. 27–36.

18. Савельева О.Е., Таширева Л.А., Булдаков М.А., Мухамеджанов Р.Х., Кайгородова Е.В., Денисов Е.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Экспрессия CXCR4 в различных популяциях циркулирующих и одиночных опухолевых клеток рака молочной железы (на англ.). № 4. С. 75–80.

19. Самарцева Е.Е., Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А., Рева С.А. Оперативный межмышечный мини-доступ почке при локализованном почечно-клеточном раке. № 3. С. 28–33.

20. Седова Е.С., Юсупов В.И., Воробьева Н.Н., Канищева Н.В., Масленникова А.В. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки. № 2. С. 11–17.

21. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотко П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Палтуев Р.М., Берштейн Л.М., Семиглазова Т.Ю., Ереценко С.С., Клименко В.В., Аполлонова В.С., Комяхов А.В., Бессонов А.А. Неoadъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. № 3. С. 11–19.

22. Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. Стандарты анализа метастатического поражения костных структур по данным современных методов лучевой диагностики. № 1. С. 5–10.

23. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуэктова М.В., Титова Л.Н. Комплексный анализ токсичности при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка. № 3. С. 20–27.

24. Сосновский Н.В., Школьник М.И., Розенгауз Е.В., Нестеров Д.В. Оптимизация первичной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы по данным перфузионной компьютерной томографии. № 5. С. 20–26.

25. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Слонимская Е.М., Юрмазов З.А. Влияние транскрипционных факторов, VEGF и протеиназ на развитие рака почки (на англ.). № 4. С. 67–74.

26. Терещенко И.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Шильникова И.И., Григорьевский Е.Д., Терещенко О.В., Агинова В.В., Дмитриева Н.В. Место анаэробных микроорганизмов рода *Veillonella* в инфекционных осложнениях у онкологических больных. № 1. С. 11–18.

27. Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Водолажский Д.И. Исследование полиморфизмов генов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком. № 6. С. 49–56.

28. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Гольдберг В.Е., Гольдберг А.В., Фролова И.Г. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-ТНО-Д-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования (на англ.). № 4. С. 81–87.

29. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Дроздов П.А. Комбинированное лечение больных неоперабельными метастазами колоректального рака печени. № 3. С. 33–40.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

30. Бакина О.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Коровин М.С., Фоменко А.Н., Лернер М.И., Августиневич А.В. Магнитные наночастицы Cu/Fe с противоопухолевой активностью. № 1. С. 19–25.

31. Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Паруликова М.В., Воевода М.И. Полиморфизм гена *trp53* у пациентов с раком желудка в популяционном проспективном и клиническом исследованиях. № 3. С. 41–50.

32. Бельская Л.В., Косенок В.К. Уровень сиаловых кислот и имидазольных соединений в слюне больных раком легкого различных гистологических типов. № 6. С. 84–91.

33. Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Таширева Л.А., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Особенности воспалительной реакции в микроокружении плоскоклеточных карцином головы и шеи. № 6. С. 57–63.

34. Житняк И.Ю., Литовка Н.И., Рубцова С.Н., Глушанкова Н.А. Реорганизация межклеточных адгезионных контактов и появление миграционной активности у клеток MCF-7-SNAI1 при индукции эпителиально-мезенхимального перехода (на англ.). № 4. С. 24–29.

35. Ибрагимова М.К., Чуруксаева О.Н., Бычков В.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Штилева О.В., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Физический статус вируса папилломы человека в прогнозе рецидивирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести. № 6. С. 70–77.

36. Каюкова Е.В., Белокрыницкая Т.Е., Каюкова Т.В., Хышиктуев Б.С. Патогенетические и корреляционные взаимосвязи между уровнем короткоцепочечных жирных кислот и

характером биологических процессов в клетках экзоцервикса в процессе канцерогенеза. № 1. С. 32–37.

37. Кориунов Д.А., Климов И.А., Кондакова И.В. Использование комбинированного подхода – ограничения питательных веществ и химиотерапии при карциноме легких Льюис. № 1. С. 38–44.

38. Лисин В.А. Оценка эффективности фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований по критерию ранних лучевых реакций. № 2. С. 27–33.

39. Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Балдуева И.А. Изучение особенностей миграции дендритных клеток в экспериментальной аналитической системе cELL-IQ (на англ.). № 4. С. 14–23.

40. Поляков Л.М., Князев Р.А., Рябенко А.В., Трифонова Н.В., Котова М.В. Липопротеины высокой плотности плазмы крови как транспортная форма актиномицина Д. № 6. С. 64–69.

41. Северская Н.В., Ерыгин Д.В., Александров Ю.В., Минаева Н.Г., Двинских Н.Ю., Новиков Н.Ю. Раково-эмбриональный антиген до и после неоадьювантной химиолучевой терапии в предсказании полного морфологического ответа у больных местнораспространенным раком прямой кишки. № 5. С. 60–66.

42. Семин С.Е., Барлев Н.А., Миттенберг А.Г., Крайильников М.А. Сравнительный анализ экзосом клеток эстроген-резистентного рака молочной железы (на англ.). № 4. С. 36–40.

43. Спирина Л.В., Горбунов А.К., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Усынин Е.А. Транскрипционный фактор BRN-3a и рак предстательной железы, связь с особенностями гормональной рецепции и с уровнем активации АКТ/М-TOR сигнального пути. № 1. С. 26–31.

44. Шаманин В.А., Карпов И.В., Гервас П.Ф., Чердынцева Н.В., Симолина Е.И., Козлов В.В., Коваленко С.П. Мониторинг мутаций в гене *EGFR* в циркулирующей ДНК плазмы крови больных немелкоклеточным раком легкого (на англ.). № 5. С. 52–59.

45. Шаманин В.А., Карпов И.В., Писарева Е.Е., Гуткина Н.И., Коваленко С.П. Условия эффективного подавления ПЦР с помощью Ina-олигонуклеотидов для простой и высокочувствительной детекции соматических мутаций (на англ.). № 4. С. 30–35.

46. Шахристова Е.В., Степная Е.А., Садыкова А.А., Навицкий В.В. Карбонилирование белков как возможный способ модуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы. № 6. С. 78–83.

47. Calaf G.M. Карциногенность малатиона и эстрогена в экспериментальной модели молочной железы у крыс (на англ.). № 4. С. 5–13.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

48. Ахметзянов Ф.Ш., Хайруллин И.И., Газизов Р.А., Карамаликов С.А., Шаймарданов И.В. Организация работы отделения паллиативной медицинской помощи в Альметьевском филиале Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Татарстан. № 5. С. 72–76.

49. Ключикова И.А., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Инфекции, вызванные *Clostridium difficile* в онкологической клинике. № 6. С. 92–96.

50. Мерзлик Н.В., Цхай В.Ф., Бражникова Н.А., Комкова Т.Б., Сало В.Н., Максимов М.А., Навасардян В.Г., Нороева Т.А. Крихирургия опухолей печени. № 2. С. 41–48.

51. Мориков Д.Д., Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А., Пономаренко А.П. Некоторые аспекты анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии при аутотрансплантации почки в хирургии ретроперитонеальных сарком. № 1. С. 45–49.

52. Саприна О.А., Азиян Р.И., Бржезовский В.Ж., Мудунов А.М., Романов И.С., Аллахвердиева Г.Ф., Алиева С.Б., Ломаев М.В. Использование субментального лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи. № 3. С. 51–57.

53. Сидоров С.В., Бравве Ю.И., Чернущ Н.Ю. Правовые аспекты осуществления репродуктивной функции больными раком молочной железы. № 3. С. 72–76.

54. Сидоров С.В., Чернущ Н.Ю. Правовые аспекты и нестандартные методы лечения онкологических больных. № 1. С. 50–54.

55. Смоленов Е.И., Рагулин Ю.А., Пикин О.В. Классификация легочных метастазов: возможности применения в клинической практике. № 2. С. 34–40.

56. Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. № 3. С. 64–71.

57. Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Радостев С.И., Мориков Д.Д., Расулов Р.И., Ушакова И.В., Медведников А.А., Захаров А.Г., Демонян Р.Н., Гладкова О.В., Чернорубашкина Н.М. Опыт применения технологии циторедуктивной хирургии с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии в лечении больных распространенным раком яичников. № 3. С. 58–63.

58. Sarkar S., Baliga M., Chakraborty S., Jain S., Goswami A. Эффективность ночной интубации при операциях по поводу рака органов полости рта – ретроспективное исследование (на англ.). № 5. С. 67–71.

ОБЗОРЫ

59. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю., Алиев В.А., Гордеев С.С., Давыдов И.А. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких. № 2. С. 60–70.

60. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Анхимова Л.Е. Спачечный процесс как проблема абдоминальной оперативной онкологии. № 2. С. 95–103.

61. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Валеев А.И., Бухалова В.А. Лечение несостоятельности швов колоректального анастомоза: возможно ли сохранить анастомоз? № 1. С. 92–98.

62. Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А. Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки. № 1. С. 55–63.

63. Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии. № 3. С. 94–100.

64. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дыхно Ю.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Клинико-фармакологические особенности лекарственных взаимодействий опиоидов у пациентов с хроническим болевым синдромом в практической онкологии. № 6. С. 114–122.

65. Борова Е.А., Жеравин А.А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. № 6. С. 97–104.

66. Давыдов И.А., Давыдов М.М., Чекини А.К., Анисимов М.А., Герасимов С.С., Шогенов М.С., Ахмедов П.И., Канзапатов М.Р. Резекция бифуркации трахеи в лечении больных мелкоклеточным раком легкого (обзор литературы). № 5. С. 94–105.

67. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д. Полимиксин в клинической практике онколога. № 3. С. 88–93.

68. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В. Сравнение клинической активности двух оксазолидинонов – линезолида и тедизолида: неоправданные ожидания. № 5. С. 87–93.

69. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Факторы риска почечно-клеточного рака. № 5. С. 77–86.

70. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И. Диагностические радиофармацевтические препараты на основе производных глюкозы в современной онкологической практике. № 2. С. 71–81.

71. Короткий В.Н. Возможности применения холодной атмосферной плазмы в онкологии (обзор литературы). № 1. С. 72–81.

72. Красильников М.А., Щербаков А.М., Семин С.Е. Экзосомы и формирование резистентного фенотипа опухолевых клеток. № 2. С. 49–59.

73. Ларионова И.В., Севастьянова Т.Н., Ракина А.А., Чердынцова Н.В., Кжышкова Ю.Г. Хитиназоподобные белки как перспективные маркеры при злокачественных новообразованиях (на англ.). № 4. С. 99–105.

74. Погребняков И.В. Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой. № 1. С. 64–71.

75. Савинкова А.В., Жидкова Е.М., Тилова Л.Р., Лаврова М.Д., Лылова Е.С., Кузин К.А., Портянникова А.Ю., Максимов В.П., Холодова А.В., Власова О.А., Фетисов Т.И., Кирсанов К.И., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний. № 3. С. 77–87.

76. Семьянихина А.В., Филиппова М.Г., Архипова О.Н., Любченко Л.Н. Наследственная увеальная меланома: обзор литературы и клинический случай. № 2. С. 82–88.

77. Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Кит О.И. Вирус болезни Ньюкасла и иммунитет – эффективный альянс в борьбе против рака (обзор литературы). № 6. С. 105–113.

78. Скугарев С.А., Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Варианты радикальной трахеалэктомии: особенности и результаты. № 5. С. 106–110.

79. Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморадиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор). № 2. С. 89–94.

80. Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Чернов В.И., Гольдберг А.В., Белевич Ю.В. Лучевые методы исследования в комплексной диагностике лимфогенного метастазирования у больных раком гортани и гортаноглотки. № 3. С. 101–108.

81. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. № 1. С. 82–91.

82. Jafarov S., Link K.H. Различия рака толстой и прямой кишки с точки зрения эпидемиологии, канцерогенеза, молекулярной биологии, первичной и вторичной профилактики: доклинические исследования (на англ.). № 4. С. 88–98.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

83. Беляев В.С., Несытых А.А., Дыхно Ю.А., Версенев А.А., Лалетин И.А., Козина Ю.В. Пластика тазового дна после экстрелеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой

кишки перемещенным лоскутом большой ягодичной мышцы. № 2. С. 118–122.

84. Вихрова Н.Б., Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Невзоров Д.И. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом в дифференциальной диагностике очагового поражения легких при раке молочной железы: описание клинических случаев. № 5. С. 111–118.

85. Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Бяхова В.А., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дмитриева А.И., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Трудности дифференциальной диагностики рака легкого и воспалительных изменений легочной ткани. № 5. С. 119–124.

86. Иванцов А.О., Клещев М.А., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Михнин А.Е., Амелина И.Д., Урманчева А.Ф., Имянитов Е.Н., Берлев И.В. Редкий случай первично-множественной опухоли у носительницы мутации в гене BRCA1: BRCA-ассоциированный рак яичников и карциноид лёгкого. № 1. С. 99–103.

87. Коломейцева А.А., Делекторская В.В., Орел Н.Ф., Емельянова Г.С., Бохан В.Ю., Феденко А.А. Рецепторы соматостатина как потенциальная терапевтическая мишень в лечении распространенного аденокортикального рака. Клинический случай. № 2. С. 111–117.

88. Кошель А.П., Алипов В.В., Базилевич Л.Р., Хвощевский А.И., Пурлик И.Л., Дроздов Е.С. Редкое клиническое

наблюдение пациента со смешанной серозно-нейроэндокринной кистозной неоплазией поджелудочной железы. № 3. С. 115–121.

89. Лагуева И.Д., Ребрикова В.А., Егорова Е.В., Сергеев Н.И., Котляров П.М., Близиюков О.П. Компьютерно-томографическая семиотика лейомиосаркомы забрюшинной локализации исходящее из мышечной стенки селезеночной вены (клиническое наблюдение). № 6. С. 123–127.

90. Скоропад В.Ю., Костюк И.П., Евдокимов Л.В., Титова Л.Н., Кудрявцев Д.Д., Агабабян Т.А., Куприянова Е.И. Хирургическое лечение регионарного рецидива рака желудка после комбинированного лечения с неоадьювантной химиолучевой терапией (клиническое наблюдение). № 2. С. 104–110.

91. Шипулин В.М., Андреев С.Л., Пряхин А.С., Шипулин В.В., Бондарь Л.Н., Завадовский К.В., Усов В.Ю., Перельмутер В.М., Козлов Б.Н. Хирургическая коррекция метастатического поражения сердца при раке шейки матки. № 3. С. 109–114.

ЮБИЛЕИ

92. Академик РАН А.В. Важенин (к 60-летию со дня рождения). № 1. С. 104–105.

СОДЕРЖАНИЕ «СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» ЗА 2018 Г. № 6. С. 128–134.

СПИСОК АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2018 ГОДУ

THE LIST OF THE AUTHORS OF THE ARTICLE PUBLISHED IN 2018

1. Августиневич А.В. № 1. С. 19–25
2. Аверчук А.С. № 4. С. 59–66
3. Агабабян Т.А. № 2. С. 104–110
4. Агинова В.В. № 1. С. 11–18
5. Азизян Р.И. № 3. С. 51–57
6. Аксененко М.Б. № 4. С. 59–66
7. Александров Ю.В. № 5. С. 60–66
8. Алексеев Б.Я. № 2. С. 5–10
9. Алиев В.А. № 2. С. 60–70
10. Алиева С.Б. № 3. С. 51–57
11. Алипов В.В. № 3. С. 115–121
12. Аллахвердиева Г.Ф. № 3. С. 51–57
13. Амелина И.Д. № 1. С. 99–103
14. Андреев С.Л. № 3. С. 109–114
15. Аникина Е.Н. № 3. С. 20–27
16. Анисименко М.С. № 4. С. 53–58
17. Анисимов М.А. № 5. С. 94–105
18. Анурова О.А. № 4. С. 48–52
19. Анхимова Л.Е. № 2. С. 95–103
20. Аполихин О.И. № 2. С. 5–10
21. Апполонова В.С. № 3. С. 11–19
22. Арсеньев А.И. № 6. С. 15–22
23. Архипова О.Н. № 2. С. 82–88
24. Афанасьев С.Г. № 2. С. 89–94; № 6. С. 41–48
25. Афонин Г.В. № 5. С. 37–44
26. Ахмедов Б.Б. № 2. С. 60–70
27. Ахмедов П.И. № 5. С. 94–105
28. Ахметзянов Ф.Ш. № 1. С. 92–98; № 2. С. 95–103; № 5. С. 72–76
29. Багирова Н.С. № 3. С. 88–93; № 5. С. 87–93; № 5. С. 119–124; № 6. С. 92–96
30. Базаева И.Я. № 1. С. 55–63
31. Базилевич Л.Р. № 3. С. 115–121
32. Бакина О.В. № 1. С. 19–25
33. Балдуева И.А. № 4. С. 14–23
34. Барлев Н.А. № 4. С. 36–40
35. Барчук А.А. № 6. С. 15–26
36. Бекетов Е.Е. № 5. С. 37–44
37. Белевич Ю.В. № 3. С. 101–108
38. Белицкий Г.А. № 3. С. 77–87
39. Белковец А.В. № 3. С. 41–50
40. Белокриницкая Т.Е. № 1. С. 32–37
41. Бельская Л.В. № 6. С. 84–91
42. Беляев В.С. № 2. С. 118–122
43. Бердюгина Д.А. № 4. С. 53–58
44. Берлев И.В. № 1. С. 99–103
45. Берштейн Л.М. № 3. С. 11–19
46. Бессонов А.А. № 3. С. 11–19
47. Близиюков О.П. № 6. С. 123–127
48. Боброва О.П. № 3. С. 94–100; № 6. С. 114–122
49. Богомолова О.А. № 6. С. 49–56
50. Бондарь Л.Н. № 3. С. 109–114; № 6. С. 57–63
51. Борова Е.А. № 6. С. 97–104
52. Бохан В.Ю. № 2. С. 111–117
53. Бравве Ю.И. № 3. С. 72–79
54. Брагина О.Д. № 2. С. 71–81; № 4. С. 81–87
55. Бражникова Н.А. № 2. С. 41–48
56. Бржезовский В.Ж. № 3. С. 51–57
57. Булдаков М.А. № 4. С. 75–80
58. Буторина А.В. № 4. С. 53–58
59. Бухалова В.А. № 1. С. 92–98
60. Бывальцев В.А. № 2. С. 18–26
61. Бычков В.А. № 6. С. 57–63; № 6. С. 70–77
62. Бяхова В.А. № 5. С. 119–124
63. Валеев А.И. № 1. С. 92–98
64. Вальков М.Ю. № 5. С. 5–13
65. Версенёв А.А. № 2. С. 118–122
66. Виллерт А.Б. № 5. С. 45–51
67. Вихрова Н.Б. № 5. С. 111–118
68. Власова О.А. № 3. С. 77–87
69. Водолажский Д.И. № 6. С. 49–56
70. Воевода М.И. № 3. С. 41–50
71. Воробьева Н.Н. № 2. С. 11–17
72. Вторушин С.В. № 4. С. 41–47
73. Вяткин Ю.В. № 4. С. 53–58
74. Газизов Р.А. № 5. С. 72–76
75. Гаранин А.Ю. № 4. С. 53–58
76. Герасимов С.С. № 5. С. 94–105
77. Гервас П.В. № 5. С. 52–59
78. Гладкова О.В. № 3. С. 58–63
79. Глазкова Е.А. № 1. С. 19–25
80. Глушанкова Н.А. № 4. С. 24–29
81. Глущенко С.А. № 5. С. 27–36
82. Головащенко М.П. № 2. С. 5–10
83. Гольдберг А.В. № 3. С. 101–108; № 4. С. 81–87
84. Гольдберг В.Е. № 3. С. 101–108; № 4. С. 81–87
85. Горбунов А.К. № 1. С. 26–31
86. Гордеев С.С. № 2. С. 60–70
87. Гордиенко В.П. № 5. С. 14–19
88. Горностаева Е.В. № 4. С. 53–58
89. Городнова Т.В. № 1. С. 99–103
90. Греков Л.Н. № 3. С. 34–40
91. Грибова О.В. № 5. С. 27–36
92. Григорьев Е.Г. № 5. С. 27–36
93. Григорьевская З.В. № 1. С. 11–18; № 3. С. 88–93; № 5. С. 82–93; № 5. С. 119–124; № 6. С. 92–96
94. Григорьевский Е.Д. № 1. С. 11–18; № 3. С. 88–93; № 5. С. 119–124
95. Гришин Д.В. № 6. С. 7–14
96. Гулидов И.А. № 5. С. 37–44
97. Гуткина Н.И. № 4. С. 30–35; № 4. С. 53–58
98. Давыдов М.М. № 2. С. 60–70; № 5. С. 94–105
99. Дадыев И.А. № 2. С. 60–70; № 5. С. 94–105
100. Данилова А.Б. № 4. С. 14–23
101. Данилова А.В. № 4. С. 81–87
102. Дашян Г.А. № 3. С. 11–19
103. Двинских Н.Ю. № 5. С. 60–66
104. Дворниченко В.В. № 1. С. 45–49; № 3. С. 58–63
105. Делекторская В.В. № 2. С. 111–117
106. Демин Е.В. № 6. С. 15–26
107. Демонов Р.Н. № 3. С. 58–63
108. Денисов Е.В. № 4. С. 75–80
109. Дибина Т.В. № 6. С. 27–34
110. Дмитриева А.И. № 5. С. 119–124
111. Дмитриева Н.В. № 1. С. 11–18; № 3. С. 88–93; № 5. С. 87–94; № 5. С. 119–124; № 6. С. 92–96
112. Добродеев А.Ю. № 2. С. 89–94; № 6. С. 41–48
113. Долгушин М.Б. № 5. С. 111–118
114. Доманский А.А. № 6. С. 35–40
115. Доманский Н.А. № 6. С. 35–40
116. Дроздов Е.С. № 3. С. 115–121; № 6. С. 27–34
117. Дроздов П.А. № 3. С. 34–40
118. Дубовиченко Д.М. № 5. С. 5–13
119. Дудникова Е.А. № 4. С. 81–87
120. Дыхно Ю.А. № 2. С. 118–122; № 3. С. 94–100; № 4. С. 59–66; № 6. С. 114–122
121. Дюрешева И.В. № 6. С. 70–77
122. Евдокимов Л.В. № 2. С. 104–110
123. Егоров В.И. № 1. С. 92–98; № 2. С. 95–102
124. Егорова Е.В. № 6. С. 123–127
125. Екония Д.Т. № 5. С. 14–19
126. Емельянова Г.С. № 2. С. 111–117
127. Ерещенко С.С. № 3. С. 11–19
128. Ерыгин Д.В. № 5. С. 60–66
129. Жеравин А.А. № 6. С. 97–104
130. Жидкова Е.М. № 3. С. 77–87
131. Жильцова Е.К. № 3. С. 11–19
132. Житняк И.Ю. № 4. С. 24–29
133. Жуженко И.А. № 6. С. 49–56
134. Жуйкова Л.Д. № 3. С. 5–10
135. Завадовский К.В. № 3. С. 109–114
136. Завьялова М.В. № 4. С. 41–47; № 4. С. 75–80
137. Заридзе Д.Г. № 5. С. 77–86
138. Захаров А.Г. № 3. С. 58–63
139. Зелчан Р.В. № 2. С. 71–81; № 4. С. 81–87

140. Златник Е.Ю. № 6. С. 105–113
 141. Зырянов С.К. № 3. С. 94–100; № 6. С. 114–122
142. Ибрагимова М.К. № 6. С. 70–77
 143. Иванов В.Г. № 3. С. 11–19
 144. Иванов Р.А. № 6. С. 7–14
 145. Иванцов А.О. № 1. С. 99–103
 146. Имянитов Е.Н. № 4. С. 99–103
147. Кабанов С.Н. № 6. С. 49–56
 148. Кайгородова Е.В. № 4. С. 75–80
 149. Кайшева А.Л. № 6. С. 7–14
 150. Калабанова Е.А. № 6. С. 49–56
 151. Канзапетов М.Р. № 5. С. 94–105
 152. Канищева Н.В. № 2. С. 11–17
 153. Каприн А.Д. № 2. С. 5–10; № 5. С. 37–44
 154. Карамаликов С.А. № 5. С. 72–76
 155. Карачун А.М. № 6. С. 35–40
 156. Карпов И.В. № 4. С. 30–35; № 5. С. 52–59
 157. Качмазов А.А. № 2. С. 5–10
 158. Каюкова Е.В. № 1. С. 32–37
 159. Каюкова Т.В. № 1. С. 32–37
 160. Кжышковска Ю.Г. № 4. С. 99–105
 161. Кирсанов К.И. № 3. С. 77–87
 162. Кит О.И. № 6. С. 105–113
 163. Кичигин А.И. № 2. С. 18–26
 164. Кишкина А.Ю. № 5. С. 45–51
 165. Клещёв М.А. № 1. С. 99–103
 166. Клименко В.В. № 3. С. 11–19
 167. Климов И.А. № 1. С. 38–44
 168. Клоков С.С. № 6. С. 27–34
 169. Ключникова И.А. № 6. С. 92–96
 170. Князев Р.А. № 6. С. 64–69
 171. Коваленко С.П. № 4. С. 30–35; № 4. С. 53–58; № 5. С. 52–59
172. Козина Ю.В. № 2. С. 118–122
 173. Козлов Б.Н. № 3. С. 109–114
 174. Козлов В.В. № 5. С. 52–59
 175. Козяков А.Е. № 4. С. 53–58
 176. Коломейцева А.А. № 2. С. 111–117
 177. Коломиец Л.А. № 1. С. 82–91; № 5. С. 45–51; № 6. С. 70–77
178. Комина А.В. № 4. С. 59–66
 179. Комкова Т.Б. № 2. С. 118–122
 180. Комяхов А.В. № 3. С. 11–19
 181. Кондакова И.В. № 1. С. 26–31; № 2. С. 38–44; № 4. С. 67–74
182. Коровин М.С. № 1. С. 19–25
 183. Короткий В.Н. № 1. С. 72–81
 184. Коршунов Д.А. № 1. С. 38–44
 185. Косенок В.К. № 6. С. 84–91
 186. Костюк И.П. № 2. С. 104–110
 187. Котив Х.Б. № 1. С. 99–103
 188. Котляров П.М. № 1. С. 5–10; № 6. С. 123–127
 189. Котова М.В. № 6. С. 64–69
 190. Кошель А.П. № 3. С. 115–121; № 6. С. 27–34
 191. Кравчук Т.Л. № 4. С. 81–87
 192. Красильников М.А. № 2. С. 49–59
 193. Красильников С.Э. № 4. С. 36–40
 194. Крахмаль Н.В. № 4. С. 41–47
 195. Кривенко А.Н. № 6. С. 7–14
 196. Криворотко П.В. № 3. С. 11–19
 197. Кудрявцев Д.Д. № 2. С. 104–110; № 3. С. 20–27
 198. Кузин К.А. № 3. С. 77–87
 199. Куприянова Е.И. № 2. С. 104–110
 200. Курилович С.А. № 3. С. 41–50
201. Лаврова М.Д. № 3. С. 77–87
 202. Лагуева И.Д. № 6. С. 123–127
 203. Лалетин И.А. № 2. С. 118–122
 204. Ларионова И.В. № 4. С. 99–105
 205. Лебедев К.К. № 6. С. 35–40
 206. Лелова Е.С. № 3. С. 77–87
 207. Лернер М.И. № 1. С. 19–25
 208. Лесовая Е.А. № 3. С. 77–87
 209. Лисица А.В. № 6. С. 7–14
 210. Литвяков Н.В. № 6. С. 70–77
 211. Литовка Н.И. № 4. С. 24–29
 212. Ломая М.В. № 3. С. 51–57
 213. Лушина П.А. № 3. С. 28–33
 214. Любченко Л.Н. № 2. С. 82–88; № 4. С. 48–52
215. Мажарова О.А. № 5. С. 14–19
 216. Максимов В.Н. № 3. С. 41–50
 217. Максимов М.А. № 2. С. 41–48
 218. Максимова В.П. № 3. С. 77–87
 219. Масленникова А.В. № 2. С. 11–17
 220. Медведева А.А. № 2. С. 71–81; № 4. С. 81–87
 221. Медведчиков А.А. № 3. С. 58–63
 222. Мерабишвили В.М. № 6. С. 15–26
 223. Мерабишвили Э.Н. № 6. С. 15–26
 224. Мерзликин Н.В. № 2. С. 41–48
 225. Минаева Н.Г. № 5. С. 60–66
 226. Миронова Е.Б. № 6. С. 27–34
 227. Миташок И.С. № 6. С. 49–56
 228. Миттенберг А.Г. № 4. С. 36–40
 229. Михнин А.Е. № 1. С. 99–103
 230. Молчанов С.В. № 5. С. 45–51
 231. Моринов Д.Д. № 1. С. 45–49; № 3. С. 58–63
 232. Мудунов А.М. № 3. С. 51–57
 233. Мукурия А.Ф. № 5. С. 77–86
 234. Муратов А.А. № 1. С. 45–49
 235. Мухамеджанов Р.Х. № 4. С. 75–80
236. Навасардян В.Г. № 2. С. 41–48
 237. Назлиев П.В. № 4. С. 48–52
 238. Насырова Р.Ф. № 6. С. 114–122
 239. Невзоров Д.И. № 5. С. 111–118
 240. Нестеров Д.В. № 5. С. 20–26
 241. Несытых А.А. № 2. С. 118–122
 242. Нехаева Т.Л. № 4. С. 14–23
 243. Новиков В.А. № 5. С. 27–36
 244. Новиков Н.Ю. № 5. С. 60–66
 245. Новикова Е.Г. № 5. С. 106–110
 246. Новикова И.А. № 6. С. 105–113
 247. Новицкий В.В. № 6. С. 78–83
 248. Нороева Т.А. № 2. С. 41–48
 249. Носов А.К. № 3. С. 28–33
250. Оджарова А.А. № 5. С. 111–118
 251. Одинцова И.Н. № 3. С. 5–10
 252. Орел Н.Ф. № 2. С. 111–117
 253. Очиров М.О. № 5. С. 45–51
254. Палкина Н.В. № 4. С. 59–66
 255. Паруликова М.В. № 3. С. 41–50
 256. Пауль Г.А. № 4. С. 53–58
 257. Пелтуев Р.М. № 3. С. 11–19
 258. Перельмутер В.М. № 4. С. 75–80; № 3. С. 109–114; № 6. С. 57–63
259. Перепечин Д.В. № 2. С. 5–10
 260. Петров С.Б. № 3. С. 28–33
 261. Петрова М.М. № 3. С. 94–100; № 6. С. 114–122
 262. Петухова И.Н. № 1. С. 11–18; № 3. С. 88–93; № 5. С. 87–93; № 5. С. 119–124; № 6. С. 92–96
263. Пикин О.В. № 2. С. 34–40
 264. Писарева Е.Е. № 4. С. 30–35
 265. Погребняков И.В. № 1. С. 64–71
 266. Полуэктова М.В. № 3. С. 20–27
 267. Поляков Л.М. Р. № 6. С. 64–69
 268. Пономарева А.А. № 5. С. 27–36
 269. Пономаренко А.П. № 1. С. 45–49
 270. Портянникова А.Ю. № 3. С. 77–87
 271. Пряхин А.С. № 3. С. 109–114
272. Рагино Ю.И. № 3. С. 41–50
 273. Рагулин Ю.А. № 2. С. 34–40; № 5. С. 37–44
 274. Радостев С.И. № 3. С. 58–63
 275. Ракина А.А. № 4. С. 99–105
 276. Ракина Ю.Ю. № 6. С. 27–34
 277. Расулов Р.И. № 1. С. 45–49; № 3. С. 58–63
 278. Рачковский К.В. № 4. С. 41–47
 279. Ребрикова В.А. № 6. С. 123–127
 280. Рева С.А. № 3. С. 28–33
 281. Розенгауз Е.В. № 5. С. 29–26
 282. Романов И.С. № 3. С. 51–57
 283. Рошин Д.А. № 2. С. 5–10
 284. Рубцова С.Н. № 4. С. 24–29
 285. Рукуша Т.Г. № 4. С. 59–66
 286. Рыбников Ю.А. № 4. С. 59–66
 287. Рябова А.И. № 5. С. 27–36
 288. Рябенко А.В. № 6. С. 64–69

289. Савельева О.Е. № 4. С. 75–80
 290. Савинкова А.В. № 3. С. 77–87
 291. Садыхова А.А. № 6. С. 78–83
 292. Сало В.Н. № 2. С. 41–48
 293. Самарцева Е.Е. № 3. С. 28–33
 294. Самсонов Д.В. № 6. С. 35–49
 295. Саприна О.А. № 3. С. 51–57
 296. Сахратулаева С.С. № 5. С. 14–19
 297. Сваровская Н.В. № 1. С. 19–25
 298. Светицкая Я.В. № 6. С. 49–56
 299. Севастьянова Т.Н. № 4. С. 99–105
 300. Северская Н.В. № 5. С. 60–66
 301. Седова Е.С. № 2. С. 11–17
 302. Семиглазов В.В. № 3. С. 11–19; № 6. С. 35–40
 303. Семиглазов В.Ф. № 3. С. 11–19
 304. Семиглазова Т.Ю. № 3. С. 11–19
 305. Семина С.Е. № 2. С. 49–59; № 4. С. 36–40
 306. Семьянихина А.В. № 2. С. 82–88
 307. Сергеев Н.И. № 1. С. 5–10; № 6. С. 123–127
 308. Сидоров С.В. № 1. С. 50–54; № 3. С. 72–76
 309. Симолина Е.И. № 5. С. 52–59
 310. Синилкин И.Г. № 1. С. 82–91; № 2. С. 71–81; № 4. С. 81–87; № 5. С. 45–51
 311. Ситковская А.О. № 6. С. 105–113
 312. Скоропад В.Ю. № 2. С. 104–110; № 3. С. 20–27
 313. Скугарев С.А. № 5. С. 106–110
 314. Слонимская Е.М. № 1. С. 26–31; № 4. С. 67–74
 315. Смоленев Е.И. № 2. С. 34–40
 316. Соколенко А.П. № 1. С. 99–103
 317. Солодкий В.А. № 1. С. 5–10
 318. Сорокин Д.А. № 6. С. 41–48
 319. Сосновский Н.В. № 5. С. 20–26
 320. Спирина Л.В. № 1. С. 26–31; № 4. С. 67–74
 321. Стародубцев А.Л. № 2. С. 89–94
 322. Старцева Ж.А. № 2. С. 89–94; № 5. С. 27–36;
 323. Степанов И.А. № 2. С. 18–26
 324. Степанов И.В. № 4. С. 41–48
 325. Степовая Е.А. № 6. С. 78–83
 326. Стилиди И.С. № 4. С. 48–52
 327. Сыркашев В.А. № 5. С. 27–36
 328. Сычева И.В. № 3. С. 64–71
 329. Тавобиллов М.М. № 1. С. 34–40
 330. Тарасова А.С. № 6. С. 41–48
 331. Тарков С.А. № 6. С. 15–26
 332. Таширева Л.А. № 4. С. 75–80; № 6. С. 57–63
 333. Терещенко И.В. № 1. С. 11–18; № 3. С. 88–89; № 5. С. 87–93; № 5. С. 119–124; № 6. С. 92–96
 334. Терещенко О.В. № 1. С. 11–18
 335. Тилова Л.Р. № 3. С. 77–87
 336. Тимошкина Н.Н. № 6. С. 49–56
 337. Титова Л.Н. № 2. С. 104–110; № 3. С. 20–27
 338. Трифонова Н.В. № 6. С. 64–69
 339. Урманчеева А.Ф. № 1. С. 99–103
 340. Усов В.Ю. № 3. С. 109–114
 341. Усова А.В. № 6. С. 41–48
 342. Усынин Е.А. № 1. С. 26–31; № 4. С. 67–74; № 6. С. 41–48
 343. Уткина В.Л. № 5. С. 119–124
 344. Ушакова И.В. № 3. С. 58–63
 345. Фальтин В.В. № 6. С. 41–48
 346. Феденко А.А. № 1. С. 55–63; № 2. С. 111–118
 347. Федорончук Т.В. № 6. С. 7–14
 348. Федянин М.Ю. № 2. С. 60–70
 349. Фетисов Т.И. № 3. С. 77–87
 350. Филиппова М.Г. № 2. С. 82–88
 351. Фоменко А.Н. № 1. С. 19–25
 352. Фролова И.Г. № 3. С. 101–108; № 4. С. 81–87
 353. Фурсов С.А. № 6. С. 41–48
 354. Хадагаев И.Б. № 6. С. 41–48
 355. Хайрулин И.И. № 5. С. 72–76
 356. Хафизов К.Ф. № 4. С. 53–58
 357. Хвощевский А.И. № 3. С. 109–114
 358. Холодова А.В. № 3. С. 77–87
 359. Хохлова С.В. № 1. С. 55–63
 360. Хышиктуев Б.С. № 1. С. 32–37
 361. Цхай В.Ф. № 2. С. 41–48
 362. Цыганов М.М. № 6. С. 70–77
 363. Чекини А.К. № 5. С. 94–105
 364. Чердынцева Н.В. № 3. С. 41–50; № 4. С. 99–105; № 5. С. 52–59
 365. Черемисина О.В. № 3. С. 41–50; № 6. С. 57–63
 366. Чернов В.И. № 1. С. 82–91; № 2. С. 71–81; № 3. С. 101–108; № 4. С. 81–87; № 5. С. 45–51
 367. Чернорубашкина Н.М. № 3. С. 58–63
 368. Чернущ Н.Ю. № 1. С. 50–54; № 3. С. 72–76
 369. Чернышова А.Л. № 1. С. 82–91; № 5. С. 45–51
 370. Чижевская С.Ю. № 3. С. 101–108
 371. Чойнзонов Е.Л. № 3. С. 5–10; № 3. С. 101–108; № 6. С. 7–14; № 6. С. 57–63
 372. Чуруксаева О.Н. № 5. С. 45–51; № 6. С. 70–77
 373. Шабунин А.В. № 3. С. 34–40
 374. Шаймарданов И.В. № 5. С. 72–76
 375. Шаманин В.А. № 4. С. 30–35; № 5. С. 52–59
 376. Шаньгина О.В. № 5. С. 77–86
 377. Шахристова Е.В. № 6. С. 78–83
 378. Шевчук А.С. № 5. С. 106–110
 379. Шелехов А.В. № 3. С. 58–63
 380. Шелыгин К.В. № 5. С. 5–13
 381. Шильникова И.И. № 1. С. 11–18
 382. Шипулин В.В. № 3. С. 109–114
 383. Шипулин В.М. № 3. С. 109–114
 384. Школьник М.И. № 5. С. 20–26
 385. Шнайдер Н.А. № 3. С. 94–100; № 6. С. 114–122
 386. Шогенов М.С. № 5. С. 94–105
 387. Шпилева О.В. № 6. С. 70–77
 388. Штокало Д.Н. № 4. С. 53–58
 389. Щербakov А.М. № 2. С. 49–59
 390. Щербakov А.М. № 6. С. 15–26
 391. Щербakova Л.В. № 3. С. 41–50
 392. Юрмазов З.А. № 4. С. 67–74
 393. Юсупов В.И. № 2. С. 11–17
 394. Якубовская М.Г. № 3. С. 77–87
 395. Baliga M. № 5. С. 67–71
 396. Calaf G.M. № 4. С. 5–13
 397. Chakraborty S. № 5. С. 67–71
 398. Goswami A. № 5. С. 67–71
 399. Jafarov S. № 4. С. 88–89
 400. Jain S. № 5. С. 67–71
 401. Link K.H. № 4. С. 88–89
 402. Sarkar S. № 5. С. 67–71