

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



1

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 0,985
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 4

SCOPUS:

- CiteScore 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

Ответственный секретарь: И.А. Склиник

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Купев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Редакционный совет:

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Р. Валента, Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

Выпускающий редактор: Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректор:** Т.Г. Паркани

2023/ТОМ 78/№ 1

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помеш. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovykh

Scientific editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

Editorial secretary: I.A. Sklyanik

Editorial board:

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

Editorial council:

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

Publishing editor: Tkacheva N.I.; **Designer:** Ignashchenko F.A.; **Proof-reader:** Parkani T.G.

2023/ 78 (1)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Str., 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

**OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*О.И. Пацан, М.Б. Хабарова, А.А. Буянова, С.А. Михалев,
Д.А. Атыкшин, А.В. Бабкина, Л.М. Михалева*
Характеристика иммунного ландшафта
при эндометриозе

*O.I. Patsap, M.B. Khabarova, A.A. Buyanova, S.A. Mikhalev,
D.A. Atyakshin, A.V. Babkina, L.M. Mikhaleva*
Immune Landscape Characteristics
in Endometriosis

5

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

**INTERNAL DISEASES:
CURRENT ISSUES**

*А.М. Титова, В.А. Фокин, Г.Е. Труфанов,
К.С. Шалыгина, Н.В. Цветкова*
МРТ для количественного определения железа
в печени и сердце у пациентов с первичными
и вторичными гемохроматозами во взаимосвязи
с ферритином сыворотки крови: одномоментное
обсервационное исследование

*A.M. Titova, V.A. Fokin, G.E. Trufanov,
K.S. Shalygina, N.V. Tsvetkova*
MRI for Quantitative Determination
of Iron in the Liver and Heart in Patients
with Primary and Secondary Hemochromatoses
in Association with Serum Ferritin:
Single-Stage Observational Study

11

3

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES**

В.В. Малеев, В.Г. Акимкин, А.А. Плоскирева, С.В. Углева
Роль инфекций в патологии человека

V.V. Maleev, V.G. Akimkin, A.A. Ploskireva, S.V. Ugleva
The Role of Infections in Human Pathology

19

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ**

**ONCOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*К.И. Нестерова, Е.Ю. Глинка, В.Н. Перфилова,
А.А. Нестерова, К.Д. Капланов*
Антивозрастной белок Клото как новый
потенциальный супрессор опухолевого роста

*K.I. Nesterova, E.Yu. Glinka, V.N. Perfilova,
A.A. Nesterova, K.D. Kaplanov*
Antiaging Klotho Protein as a Prospective
Novel Tumor Suppressor

24

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**HEALTHCARE ORGANIZATIONS:
CURRENT ISSUES**

*О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, И.А. Деев, А.Ф. Канев,
Н.Г. Куракова, Л.А. Цветкова*
Фронтиры и структурные трансформации
глобального фармацевтического рынка

*O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, I.A. Deev, A.F. Kaney,
N.G. Kurakova, L.A. Tsvetkova*
Frontiers and Structural Transformations
of the Global Pharmaceutical Market

45

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ**

**PHARMACOLOGY AND PHARMACY:
CURRENT ISSUES**

В.И. Петров, И.Н. Тюренков, Д.В. Куркин
От молекулы до лекарства.
Фармакологический подход

V.I. Petrov, I.N. Tyurenkov, D.V. Kurkin
From Molecule to Drug.
Pharmaceutical Logistics Approach

53

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ХИРУРГИИ**

Ф.А. Севрюков

Ретроспективное когортное исследование
эффективности плазменной хирургии
доброкачественной гиперплазии простаты
больших и гигантских размеров

ЮБИЛЕИ

И.В. Решетов, Н.В. Сергеева, А.А. Сериков

К 70-летию академика РАН
Евгения Лхаматсыреновича
Чойнзонова

**SURGERY:
CURRENT ISSUES**

F.A. Sevryukov

Retrospective Cohort Trial
of the Effectiveness of Plasma Surgery
for Benign Prostatic
Hyperplasia of Large and Giant Sizes

62

ANNIVERSARIES

I.V. Reshetov, N.V. Sergeeva, A.A. Serikov

To the 70th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Evgeny Lhamatsyrenovich
Choyazonov

77

О.И. Пацап¹, М.Б. Хабарова²,
А.А. Буянова³, С.А. Михалев³, Д.А. Атыкшин¹,
А.В. Бабкина⁴, Л.М. Михалева⁵

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

⁴Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва, Российская Федерация

⁵Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

Характеристика иммунного ландшафта при эндометриозе

Обзор посвящен эндометриоз-ассоциированным иммунным клеткам и иммунным молекулам, анализу различных баз данных, а также полученным новым представлениям, теориям, биомаркерам, исследованиям в этой области. До настоящего времени было предпринято много попыток определения роли иммунных клеток и микроокружения в развитии эндометриоза. Тем не менее, несмотря на интенсивные исследования эндометриоза, роль клеток и молекул воспаления освещена не в полном объеме. Сегодня достаточно поверхностно изучены патобиология эндометриоза и роль в прогрессировании заболевания местной и системной воспалительной реакции. Не уточнены роль иммунной системы и ее значение в патогенезе эндометриоза, в том числе в случаях атипичного эндометриоза и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичников. Вышеизложенное требует дальнейшего изучения данной проблемы с целью оптимизации патогенетически обоснованной современной терапии эндометриоза.

Ключевые слова: иммунные клетки, эндометриоз, патогенез

Для цитирования: Пацап О.И., Хабарова М.Б., Буянова А.А., Михалев С.А., Атыкшин Д.А., Бабкина А.В., Михалева Л.М. Характеристика иммунного ландшафта при эндометриозе. *Вестник РАМН*. 2023;78(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2259>

5

Введение

Эндометриоз — это эстроген-зависимое хроническое, часто рецидивирующее гинекологическое заболевание, связанное с дисбалансом иммунной регуляции, которое проявляется такими клиническими симптомами, как хронические тазовые боли, дисменорея или диспареуния. Примерно 176 млн женщин во всем мире страдают эндометриозом, что составляет 10% фертильных женщин [1]. У 20–25% пациенток отмечена запоздавшая диагностика

примерно на 6–11 лет из-за бессимптомного течения заболевания. Известно, что существующее современное лечение не всегда оказывается эффективным для устранения имеющихся клинических симптомов эндометриоза: хроническая тазовая боль, тяжелая дисменорея и бесплодие [2]. Эндометриоз является все возрастающей социальной и медицинской проблемой, требующей глубокого мультидисциплинарного исследования, что связано с развитием, с одной стороны, бесплодия, а с другой — эндометриоз-ассоциированных карцином яичников [2].

О.И. Patsap¹, М.В. Khabarova², А.А. Buyanova³, С.А. Mikhalev³, Д.А. Atyakshin¹,
А.В. Babkina⁴, Л.М. Mikhaleva⁵

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

⁵B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Immune Landscape Characteristics in Endometriosis

This review is devoted to endometriosis-associated immune cells and immune molecules, analysis of various databases, new insights, theories, biomarkers, reviews of research in this area. To date, many attempts have been made to establish a certain role of immune cells and the microenvironment in the development of endometriosis. Nevertheless, despite intensive studies of endometriosis, the role of inflammatory cells and molecules has not yet been fully studied. As we know, the pathobiology of endometriosis is not fully understood, and its progression is associated with a local and systemic inflammatory reaction. It is important to clarify the role of the immune system to better understand its significance in the pathogenesis of endometriosis, especially in the case of atypical and endometriosis-associated ovarian tumors. The above requires further study of this problem in order to optimize the pathogenetically justified modern therapy of endometriosis.

Keywords: immune cells, endometriosis, pathogenesis

For citation: Patsap OI, Khabarova MB, Buyanova AA, Mikhalev SA, Atyakshin DA, Babkina AV, Mikhaleva LM. Immune Landscape Characteristics in Endometriosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2259>

Существует более 10 теорий, предложенных для объяснения этиологии и патогенеза эндометриоза. Общепринята гипотеза J.A. Sampson, в которой решающую роль играет ретроградная менструация с последующим развитием внематочных эндометриодных имплантатов на брюшине [3]. Но теория имплантации не объясняет, во-первых, развитие эндометриоза только примерно у 10–15% женщин, в то время как рефлюкс ткани эндометрия через фаллопиевы трубы во время менструаций является почти универсальным явлением, а во-вторых, редкие случаи эндометриоза в отсутствие менструирующей матки. Более того, как было показано в одном исследовании, распространенность наличия в перитонеальной жидкости эпителиальных и стромальных клеток эндометрия не была выше у пациенток с эндометриозом, чем в группе сравнения без эндометриоза, во время менструации. Эти результаты подтверждают важность других механизмов, таких как иммунная дисфункция и/или пролиферация стволовых клеток эндометрия [4].

Более того, помимо общего патогенеза, некоторые авторы исследовали специфическую молекулярную сигнатуру в каждом подтипе эндометриоза с помощью анализа KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes) для обнаружения дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) в разных подтипах. Было доказано, что наиболее высоко регулируемый ген *STAR* в этом пути коррелирует с тяжестью эндометриоза яичников и перитонеального эндометриоза [5]. Авторы также заметили, что специфические ДЭГ как при эндометриозе яичников, так и при глубоком инфильтративном эндометриозе чаще представлены в раковых сигнальных путях, хотя исследуемые гены были разными: глубокий инфильтративный эндометриоз был связан с риском злокачественной трансформации за счет генов *COL4A3*, *COL4A6*, *RAD51*, *F2R*, *PTGER3*, в то время как эндометриоз яичников — в основном за счет PI3K-родственных генов, таких как *FN1*, *GNG2*, *KIT*, *PTGS2*, *PDGFRA*, *LPAR1*, *CCND1*, *ITGA6*, *FGFR3*, *VEGFA*, *PIK3R1*, *FGFR2*, *MET*. Однако перитонеальный эндометриоз скорее всего был связан с нарушением регуляции перитонеального иммунного и воспалительного микроокружения, на что указывают его специфические пути, такие как дезадаптированное взаимодействие цитокинов с рецепторами цитокинов, трансэндотелиальная миграция лейкоцитов и цитотоксичность, опосредованная естественными киллерами [5].

Таким образом, существует множество альтернативных гипотез развития и распространения эндометриальных имплантатов, не всегда связанных с брюшной полостью. Некоторые авторы предполагают, что основной особенностью эндометриоза является транслокация стволовых клеток из костного мозга [6]. Благодаря их вкладу в неограниченную клеточную пролиферацию и высокой пластичности развития они могут дифференцироваться непосредственно в эндометриодные клетки в экстрапеченочных локализациях и инфильтрировать аутопатологический эндометрий [7–9]. Новые данные свидетельствуют о том, что эндометриодный фенотип стволовых клеток может модулироваться микро-РНК. Значительные эпигенетические изменения в уровне экспрессии микро-РНК, в свою очередь, приводят к нарушению регуляции экспрессии их генов-мишеней, участвующих в эпителиально-мезенхимальном переходе, что может быть связано с пролиферацией, миграцией и локальной инвазией клеток эндометрия в экстрапеченочных участках [7, 10].

Поскольку эндометриоз считается ассоциированным с хроническим воспалительным процессом, необходимо учитывать нейромодулирующие механизмы эндоме-

триоз-ассоциированного инфильтрата иммунных клеток (ЭАИМК). Во всех исследованных типах эндометриоза наблюдались инфильтраты иммунных клеток, которые характеризовались как смесь нескольких иммунокомпетентных клеток (Т-, В-клеток и макрофагов) [11, 12]. В эндометриодных поражениях, а также в аутопатологической ткани эндометрия пациенток с эндометриозом количество ЭАИМК было значительно выше, чем в группе сравнения, и, по-видимому, связано с хроническим воспалительным процессом [13]. ЭАИМК включают в себя Т-лимфоциты (CD3+), хелперные Т-лимфоциты (CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), Т-лимфоциты — «клетки памяти» (CD45RO+), макрофаги (CD68+) и В-лимфоциты (CD20+). Характеристика данных иммунокомпетентных клеток продемонстрировала несколько различных иммунологических реакций в микроокружении эндометриотических поражений.

В-лимфоциты являются важным компонентом гуморального ответа, ответственным за распознавание и презентацию антигенов, регуляцию активности Т-лимфоцитов и врожденный иммунологический ответ. Их можно разделить на четыре субпопуляции: CD19+CD20+CD27–CD95–CD138– наивные В-клетки, CD19+CD20+CD27+CD95+CD138– долгоживущие В-клетки памяти, CD19+CD20–CD27+CD95+CD138+ долгоживущие плазматические клетки и регуляторные Breg клетки [13].

Показано, что аномально активированные В-лимфоциты могут быть вовлечены в индукцию аутоиммунного ответа у пациенток с эндометриозом [14]. В частности, важную роль в этом ответе играют антигенпрезентирующие клетки, которые представляют аутоантигены эндометрия аутореактивным Т- и В-клеткам. Интересно, что в сыворотке крови пациенток с эндометриозом был обнаружен повышенный уровень антиэндометриальных антител [15]. Более того, исследования показали, что женщины с эндометриозом имеют больший риск развития аутоиммунных заболеваний, чем женщины, не страдающие им [15]. Недавние исследования продемонстрировали связь между эндометриозом и повышенным риском некоторых аутоиммунных заболеваний, например системной красной волчанки, синдрома Шегрена, целиакии, рассеянного склероза и воспалительных заболеваний кишечника. Наличие эндометриоза также может быть связано с сопутствующим ревматоидным артритом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и болезнью Аддисона [15]. Тем не менее неизвестно, является ли эндометриоз фактором риска или следствием этих аутоиммунных расстройств либо они имеют одни и те же механизмы и биологические пути, влияющие на их совместное возникновение [15].

Дендритные клетки представляют собой гетерогенные клетки линии моноцитов, ответственные за презентацию антигена. По сравнению с макрофагами дендритные клетки обладают большей способностью к приобретению и обработке антигенов для презентации Т-клеткам. Они также экспрессируют более высокие уровни стимулирующих или коингибирующих молекул, чем макрофаги, и, следовательно, дендритные клетки могут определять иммунную активацию или анергию. В отличие от многих опубликованных работ о роли макрофагов в эндометриозе, участие дендритных клеток в патогенезе эндометриоза выяснено недостаточно [16].

Как количество макрофагов, так и их провоспалительные и проангиогенные свойства усиливаются при эндометриозе; однако во многих исследованиях сообщается,

что фагоцитарная способность макрофагов снижается у пациенток с эндометриозом [16, 17].

Макрофаги M1 доминируют при остром воспалительном процессе, тогда как макрофаги M2 усиливаются при опухолях. При эндометриозе значительно увеличиваются макрофаги M2 в перитонеальной жидкости [18, 19]. В качестве альтернативы A. Takebayashi et al. сообщили о более высоком соотношении M1/M2 в эндометрии у пациенток с эндометриозом [20]. Дальнейшие функциональные характеристики показали, что макрофаги M2 при эндометриозе экспрессируют повышенный уровень MMP-9 [21], MMP-27 [22], но экспрессия MMP-1 и MMP-2 ниже, чем в контроле [21].

Развитие эндометриоза связано с рядом маркеров поляризации макрофагов M1, включая фактор некроза опухоли (TNF) — маркер с сильным воспалительным, цитотоксическим и ангиогенным потенциалом, а также IL-1, IL-12, IL-8, IL-10 и IL-6, которые способствуют росту клеток эндометрия. Важно отметить, что уровни секретиремых воспалительных цитокинов макрофагов коррелируют с изменениями miR-125b-5p и let-7b-5p в сыворотке крови пациенток с эндометриозом [23]. Другие мишени miR-146, такие как IRAK1, TRAF6, STAT1 и IRF5, играют ключевую роль в опосредовании поляризации M1; следовательно, их регуляция в ткани эндометрия может быть важной в этиопатогенезе эндометриоза [24].

Тучные клетки (ТК) — это кроветворные клетки, которые возникают из плюрипотентных предшественников костного мозга. Они играют иммуномодулирующую роль как при физиологических процессах, так и при формировании патологических состояний. При соответствующей активации ТК подвергаются дегрануляции, которая в норме сопровождается селективной секрецией необходимых компонентов секрета в экстрацеллюлярный матрикс с адекватной скоростью и в необходимом количестве. Во многих случаях эффекты, которые тучные клетки оказывают на различные воспалительные процессы, тесно связаны с ферментативными характеристиками специфических протеаз ТК [25–27]. Во время дегрануляции ТК секретируют специфический набор медиаторов, включающий предварительно сформированные компоненты, которые уже были синтезированы клеткой и содержатся в цитоплазматических гранулах. В эту группу входят сериновые протеазы, в частности химаза, триптаза и карбоксипептидаза А3. Дегрануляция триптазы часто связана с развитием иммунного ответа, аллергии, воспаления и ремоделирования архитектуры тканей. Биологическое значение химазы зависит от механизмов дегрануляции и характеризуется избирательным воздействием на клеточные и неклеточные компоненты специфического тканевого микроокружения. Известно, что химаза тесно вовлечена в механизмы воспаления и аллергии, ангиогенеза и онкогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса соединительной ткани и изменений в гистоархитектонике органов. Протеазный профиль тучных клеток во внутриорганной популяции, а также механизмы биогенеза и дегрануляции селективных компонентов секрета, по-видимому, являются информативными критериями для интерпретации состояния внутренних органов, характеризующими не только диагностическую эффективность, но и свойства мишеней фармакотерапии [27].

Известно, что ТК являются ключевыми «игроками» иммунной системы и вовлечены в эндометриоз и бесплодие, а их медиаторы непосредственно подавляют подвижность сперматозоидов [28].

Традиционно ТК рассматривались в качестве ранних эффекторных клеток аллергического заболевания. Но по-прежнему все больше исследований, которые выявляют дополнительные функции, такие как уничтожение патогенов, разрушение токсичных эндогенных пептидов, регулирование количества, жизнеспособности, распределения, фенотипа и «неиммунных» функций стромальных клеток типа фибробластов и эндотелиальных клеток сосудов [25]. ТК проявляют несколько исключительных характеристик, которые отличают их от других лейкоцитов. Прежде всего, созревание и дифференцировка ТК происходят локально, после миграции их предшественников в васкуляризованные ткани, в которых они в итоге будут находиться. Здесь ТК могут проявлять свои эффекторные функции посредством прямого или косвенного действия широкого спектра предварительно сформированных или вновь синтезированных и избирательно высвобождаемых медиаторов, включая гистамин, протеазы (например, триптазу, химазу), лейкотриены, простагландины, а также многочисленные цитокины (например, TNF, IL-1, -3, -4, -5, -6, -8, -9, -13, -17, -33 и др.), нейромедиаторы и факторы роста. Этот уникальный профиль медиаторов позволяет ТК инициировать воспалительный каскад, приводящий к наблюдаемым симптомам эндометриоза, например, путем модуляции выживания, развития, фенотипа, функции и соотношения других иммунных клеток, которые, как известно, вовлечены в патогенез эндометриоза, включая моноциты/макрофаги, гранулоциты, дендритные клетки, Т- и В-клетки.

Естественные киллеры (ЕК) первоначально были описаны как одно из врожденных звеньев иммунной системы, контролирующее опухолевый иммунитет и микробные инфекции. В периферической крови ЕК-клетки человека делятся на два типа: типичные CD56brightCD16– ЕК-клетки, которые характеризуются как высокоуровневые продуценты цитокинов, и CD56dimCD16+ ЕК-клетки, которые характеризуются как высокоцитотоксичные [29].

При эндометриозе цитотоксическая функция периферических и перитонеальных ЕК-клеток снижается [30–32].

CD4+ Т-лимфоциты дифференцируются в подмножества хелперных Т-клеток и индуцируют специфический иммунный ответ. Классически хелперные Т-клетки были классифицированы на два подмножества — Th1 и Th2, характеризующиеся секрецией IFN γ (интерферон гамма) и IL-4 соответственно [33]. Совсем недавно Th17 и регуляторные Т-клетки (Treg) были идентифицированы как новые подмножества CD4+ Т-клеток [34]. Кроме того, ST8+ Т-клетки, которые включают цитотоксические Т-лимфоциты и обеспечивают защиту от инфицированных вирусом клеток и опухолей, были включены в классификацию [33, 34]. Как описано ранее, исследования макрофагов показали, что поляризация M2 связана с развитием эндометриоза, а Th2, как предполагалось, вызывает прогрессирование заболевания [34]. Действительно исследования уровней цитокинов в перитонеальной жидкости продемонстрировали увеличение IL-10 и снижение IFN γ [35]. При поражении эндометриозом частота клеток Th1 ниже, чем в нормальной эндометрии [36]. Несовпадение между местным и системным балансом Th1/Th2 остается нерешенным.

Th17 являются одним из подмножеств Т-клеток-помощников, и они определяются их продукцией IL-17a, провоспалительного цитокина. Частота Th17 в поражениях эндометриоза выше, чем в нормальной эндометрии

[36], и их высокая частота в перитонеальной жидкости связана с повышенной тяжестью заболевания [37].

Treg является еще одним подмножеством хелперных Т-клеток, и известно, что они поддерживают иммунологическую толерантность [38]. Treg повышены в брюшной полости у пациенток с эндометриозом [38], в исследовании на мышах ингибирование индукции Treg (дифференцировки) уменьшило количество и тяжесть эндометриотических поражений [38]. Эти данные свидетельствуют, что Treg играют определенную роль в прогрессировании эндометриоза, хотя необходимы дальнейшие исследования для выявления механизма и терапевтических мишеней.

Нейтрофилы играют ключевую роль практически во всех воспалительных заболеваниях начиная от острых, хронических, аутоиммунных, инфекционных и неинфекционных состояний. Многие исследования показали, что нейтрофилы имеют определенное значение в патогенезе эндометриоза.

Было предложено несколько механизмов, с помощью которых нейтрофилы способствуют развитию эндометриоза, но большая часть их основана на экспрессии цитокинов. Нейтрофилы продуцируют провоспалительные цитокины, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), IL-8 и CXCL1, которые могут способствовать прогрессированию заболевания [39]. Что касается диагностики или выявления заболевания, многие исследования были направлены на то, чтобы найти корреляцию между количеством нейтрофилов периферической крови и наличием или тяжестью эндометриоза. Соотношение нейтрофилов-лимфоцитов (NLR) было предложено в качестве потенциального показателя тяжести заболевания. NLR положительно коррелировали с тяжестью эндометриоза, а NLR в сочетании с уровнем сывороточного антигена (CA)125 указывал на прогрессирование заболевания и был эффективен в качестве диагностического инструмента эндометриоза [39].

Иммунные клетки играют центральную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза, его клинических проявлений. Эффекты ТК, макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов приводят к ремоделированию стромы

как яичника, так и тканей брюшины и миометрия матки, возникновению условий для развития бесплодия, ассоциированного как с подавлением созревания фолликулов, так и с персистенцией хронического воспаления в эндометрии, развитием множественных спаек брюшины, приводящих к механической непроходимости маточных труб.

Аберрантная экспрессия нескольких цитокинов воспалительными клетками, таких как IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-33, TNF и факторы роста, например, трансформирующий фактор роста (TGF-), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), были описаны при эндометриозе [71]. Действительно известно, что цитокины, такие как IL-8 и TNF, способствуют пролиферации клеток эндометрия, адгезии эндометрия и ангиогенезу. Кроме того, эндометриодные клетки могут индуцировать экспрессию PGs, MCP1, гликоделина и других медиаторов воспаления [40]. В частности, PGE2, PGF2 и TNF продуцируются и увеличиваются на ранней стадии; TNF, NGF и IL-17 могут вызывать стойкое воспаление; а PGE2, PGF2, трансформирующий фактор роста (TGF), гликоделин и TNF — ощущение боли [40]. Недавнее исследование показало, что цитокиновый анализ перитонеальной жидкости может помочь разделить пациентов на группы с диагностированной клинически и лапароскопически эндометриозом яичников, перитонеальным или глубоким инфильтративным эндометриозом. Данное наблюдение говорит о том, что определенные сигнатуры цитокинов могут быть причиной различных биологических сигнальных событий и иммунных реакций у этих пациентов [40]. Описанные выше молекулы, в свою очередь, воздействуют на воспалительные клетки. Обратные реакции приводят к увеличению количества иммунных клеток в очагах поражения с последующим изменением исходной среды брюшины и малого таза и образованием нового микроокружения. Этот порочный круг способствует агрегации эндометриоз-ассоциированного воспаления (рис. 1).

Из-за ограничений исследований на животных и немногих проведенных исследований на людях современ-

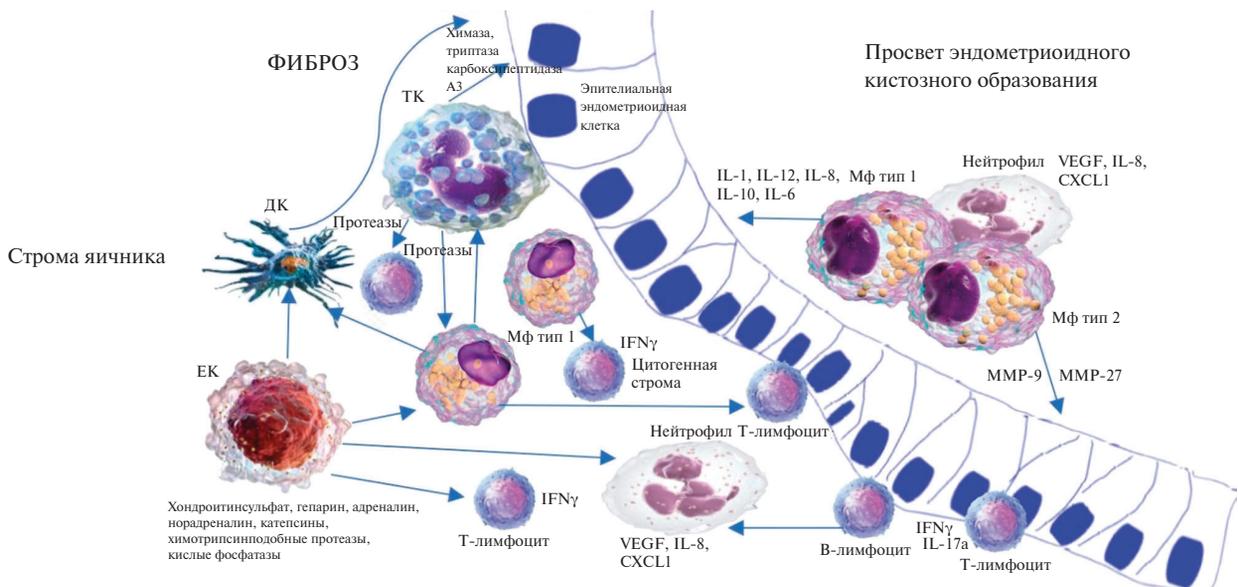


Рис. 1. Эндометриоз-ассоциированное воспаление: Мф тип 1 — макрофаги тип 1; Мф тип 2 — макрофаги тип 2; ТК — тучная клетка; ЕК — естественный киллер; ДК — дендритная клетка; IL- (1, 12, 8, 10, 6, 17a) — интерлейкин (1, 12, 8, 10, 6, 17a); VEGF — фактор роста сосудов; CXCL1 — лиганд хемокина 1; MMP-(9, 27) — матриксная металлопротеиназа (9, 27); IFN γ — интерферон гамма

ные знания все еще неполны и иногда неоднозначны. Учитывая все надежды и ограничения, связанные с терапевтическим подходом лечения эндометриоза, перспектива исследований в этой области кажется очень многообещающей.

Заключение

Патофизиология эндометриоза и его прогрессирование тесно связаны с местной и системной воспалительными реакциями и ими регулируются. В связи с этим представляются актуальными дальнейшие исследования иммунной системы при эндометриозе, прежде всего закономерностей иммунных показателей эндометриоза различных локализаций в патогенезе заболевания, особенно в случае атипичной формы, и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичников.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.И. Пацап — концепция, написание статьи, поиск литературы; М.Б. Хабарова — концепция, поиск литературы; А.А. Буянова — поиск литературы, составление обзора; С.А. Михалев — редактирование, написание статьи; Д.А. Атякшин — редактирование, общая концепция, дизайн статьи; А.В. Бабкина — написание статьи; Л.М. Михалева — редактирование, дизайн статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Méar L, Herr M, Fauconnier A, et al. Polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):73–102. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz034>
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1–354.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422–469. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30003-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30003-x)
- O DF, Roskams T, Van den Eynde K, et al. The Presence of Endometrial Cells in Peritoneal Fluid of Women with and without Endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(2):242–251. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719116653677>
- Jiang L, Zhang M, Wang S, et al. Common and specific gene signatures among three different endometriosis subtypes. *Peer J*. 2020;8:e8730. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.8730>
- Zubrzycka A, Migdalska-Sęk M, Jędrzejczyk S, et al. Circulating miRNAs Related to Epithelial-Mesenchymal Transitions (EMT) as the New Molecular Markers in Endometriosis. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):900–916. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb43020064>
- Eggers JC, Martino V, Reinbold R, et al. microRNA miR-200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometriotic cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(4):434–445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.013>
- Pluchino N, Taylor HS. Endometriosis and Stem Cell Trafficking. *Reprod Sci*. 2016;23(12):1616–1619. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719116671219>
- Laganà AS, Salmeri FM, Vitale SG, et al. Stem Cell Trafficking During Endometriosis: May Epigenetics Play a Pivotal Role? *Reprod Sci*. 2018;25(7):978–979. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719116687661>
- Mashayekhi P, Noruzinia M, Zeinali S, et al. Endometriotic Mesenchymal Stem Cells Epigenetic Pathogenesis: Deregulation of miR-200b, miR-145, and let7b in a Functional Imbalanced Epigenetic Disease. *Cell J*. 2019;21(2):179–185. doi: <https://doi.org/10.22074/cellj.2019.5903>
- Acloque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1438–1449. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI38019>
- Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, et al. Current Knowledge on Endometriosis Etiology: A Systematic Review of Literature. *Int J Womens Health*. 2021;13:525–537. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S306135>
- Scheerer C, Bauer P, Chiantera V, et al. Characterization of endometriosis-associated immune cell infiltrates (EMaICI). *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(3):657–664. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4142-6>
- Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: A case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):356–359. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1655727>
- Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):486–503. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz014>
- Crispim PCA, Jammal MP, Murta EFC, et al. Endometriosis: What is the Influence of Immune Cells? *Immunol Invest*. 2021;50(4):372–388. doi: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1764577>
- Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, et al. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1705–1713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.133>
- Shao J, Zhang B, Yu J-J, et al. Macrophages promote the growth and invasion of endometrial stromal cells by downregulating IL-24 in endometriosis. *Reproduction*. 2016;152(6):673–682. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0278>
- Chan RWS, Lee C-L, Ng EHY, et al. Co-culture with macrophages enhances the clonogenic and invasion activity of endometriotic stromal cells. *Cell Prolif*. 2017;50(3):e12330. doi: [10.1111/cpr.12330](https://doi.org/10.1111/cpr.12330)
- Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):221–231. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12331>
- Wang Y, Fu Y, Xue S, et al. The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;7(1):194–203.
- Cominelli A, Gaide Chevonnay HP, Lemoine P, et al. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod*. 2014;20(8):767–775. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gau034>
- Nematian SE, Mamillapalli R, Kadakia TS, et al. Systemic Inflammation Induced by microRNAs: Endometriosis-Derived Alterations in Circulating microRNA 125b-5p and Let-7b-5p Regu-

- late Macrophage Cytokine Production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):64–74. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01199>
24. Zhang Z, Li H, Zhao Z, et al. miR-146b level and variants is associated with endometriosis related macrophages phenotype and plays a pivotal role in the endometriotic pain symptom. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(3):401–408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.12.003>
 25. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cells and collagen fibrillogenesis. *Histochem Cell Biol.* 2020;154(1):21–40. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01875-9>
 26. Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(5):461–477. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
 27. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol.* 2019;152(4):253–269. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-019-01803-6>
 28. Borelli V, Martinelli M, Luppi S, et al. Mast Cells in Peritoneal Fluid from Women with Endometriosis and Their Possible Role in Modulating Sperm Function. *Front Physiol.* 2020;10:1543. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01543>
 29. Pahl J, Cerwenka A. Tricking the balance: NK cells in anti-cancer immunity. *Immunobiology.* 2017;222(1):11–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.07.012>
 30. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(4):291–301. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12408>
 31. Jeung IC, Chung Y-J, Chae B, et al. Effect of helixor A on natural killer cell activity in endometriosis. *Int J Med Sci.* 2015;12(1):42–47. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.10076>
 32. Montenegro ML, Ferriani RA, Basse PH. Exogenous activated NK cells enhance trafficking of endogenous NK cells to endometriotic lesions. *BMC Immunol.* 2015;16:51. doi: <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0105-0>
 33. Tschärke DC, Croft NP, Doherty PC, et al. Sizing up the key determinants of the CD8(+) T-cell response. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):705–716. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3905>
 34. Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol.* 2016;28(4):163–171. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxw006>
 35. Mier-Cabrera J, Jiménez-Zamudio L, García-Latorre E, et al. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG.* 2011;118(1):6–16. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02777.x>
 36. Takamura M, Koga K, Izumi G, et al. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(6):480–486. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12426>
 37. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2016;117:39–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.04.289>
 38. Wei C, Mei J, Tang L, et al. 1-Methyl-tryptophan attenuates regulatory T cells differentiation due to the inhibition of estrogen-IDO1-MRC2 axis in endometriosis. *Cell Death Dis.* 2016;7(12):e2489. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.375>
 39. Tokmak A, Yildirim G, Öztaş E, et al. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined with CA-125 to Distinguish Endometriomas from Other Benign Ovarian Cysts. *Reprod Sci.* 2016;23(6):795–802. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719115620494>
 40. Zhou J, Chern BSM, Barton-Smith P, et al. Peritoneal Fluid Cytokines Reveal New Insights of Endometriosis Subphenotypes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3515. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103515>

10

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пацан Ольга Игоревна, к.м.н. [*Olga I. Patsap*, MD, PhD]; адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia]; e-mail: cleosnake@yandex.ru, SPIN-код: 6460-1758, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>

Хабарова Марина Борисовна, к.м.н. [*Marina B. Khabarova*, MD, PhD]; e-mail: khabarovaMB@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3526-0366>

Буянова Анастасия Александровна, лаборант [*Anastasiia A. Buyanova*, Laboratory Assistant]; e-mail: anastasiabuianova97@gmail.com, SPIN-код: 5725-7792, Researcher ID: AGU-7781-2022, Author ID: 57218589485

Михалев Сергей Александрович, к.м.н. [*Sergey A. Mikhalev*, MD, PhD]; e-mail: mikhalev@me.com, SPIN-код: 8105-7908, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-0956>

Атыакшин Дмитрий Андреевич, д.м.н. [*Dmitriy A. Atyakshin*, MD, PhD]; e-mail: atyakshin-da@rudn.ru, SPIN-код: 3830-8152, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8347-4556>

Бабкина Александра Владимировна, врач-патологоанатом [*Alexandra V. Babkina*, MD]; e-mail: nikanorovaalex@gmail.com, SPIN-код: 3815-4541, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5485-5803>

Михалева Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Liudmila M. Mikhaleva*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, SPIN-код: 2086-7513, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

А.М. Титова, В.А. Фокин, Г.Е. Труфанов,
К.С. Шалыгина, Н.В. Цветкова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

МРТ для количественного определения железа в печени и сердце у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами во взаимосвязи с ферритином сыворотки крови: одномоментное обсервационное исследование

Обоснование. Выполнено крайне небольшое количество исследований, посвященных изучению различий показателей концентрации железа в печени (liver iron concentration, LIC) и концентрации железа в миокарде (myocardium iron concentration, MIC), а также их корреляции между собой и с уровнем ферритина у пациентов с различными нозологическими формами. **Цель исследования** — изучение взаимосвязи уровня ферритина, LIC и MIC у пациентов с различными причинами гемохроматоза (наследственный гемохроматоз, апластическая анемия (АА), первичный миелофиброз (ПМФ), талассемия (ТЛ), миелодиспластический синдром (МДС)). **Методы.** Проведено одномоментное обсервационное исследование, в которое был включен 91 пациент с первичными гемохроматозами и вторичными трансфузионно-зависимыми гемохроматозами, получающие регулярное переливание крови и терапию хелаторами железа с 2015 по 2018 г. Исследование проводили на высокопольном томографе Siemens Magnetom Espree (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Концентрацию железа в миокарде (MIC) рассчитывали по формуле $MIC = 45 \times (T2^*) - 1,22$, концентрацию железа в печени — по формуле $LIC = 0,03 \times R2^* + 0,74$. Уровень ферритина определялся с помощью иммуноферментного анализа. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS. **Результаты.** Выявлены связи между LIC и ферритином ($r = 0,867$; $p < 0,001$), MIC и ферритином ($r = 0,759$; $p = 0,004$) и LIC и MIC ($r = 0,737$; $p = 0,006$) у пациентов с первичным гемохроматозом, в то время как у пациентов со вторичным гемохроматозом значимые корреляции выявлены только между LIC и MIC ($r = 0,503$; $p < 0,001$), при этом связь была средней. Выявлены средние связи между LIC и ферритином у пациентов с АА ($r = 0,656$; $p = 0,040$) и у пациентов с ТЛ ($r = 0,714$; $p = 0,020$). Выявлены средние связи между MIC и ферритином у пациентов с АА ($r = 0,703$; $p = 0,050$) и у пациентов с ТЛ ($r = 0,757$; $p = 0,018$). При этом у пациентов с МДС и ПМФ в данном исследовании не было выявлено связи между ферритином и LIC, ферритином и MIC. **Заключение.** У пациентов с наследственным гемохроматозом LIC и MIC связаны с ферритином, а также MIC связан с LIC (средняя связь). У пациентов с перегрузкой железом вследствие талассемии выявлена средняя связь между LIC и ферритином, MIC и ферритином. У пациентов с перегрузкой железом вследствие АА выявлена средняя связь между LIC и ферритином, MIC и ферритином.

Ключевые слова: первичный гемохроматоз, апластическая анемия, талассемия, LIC, MIC

Для цитирования: Титова А.М., Фокин В.А., Труфанов Г.Е., Шалыгина К.С., Цветкова Н.В. МРТ для количественного определения железа в печени и сердце у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами во взаимосвязи с ферритином сыворотки крови: одномоментное обсервационное исследование. *Вестник РАМН.* 2023;78(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2328>

Обоснование

Оценка перегрузки железом с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) стала ключевым элементом в лечении заболеваний, требующих постоянной хелаторной терапии [1]. МРТ признана основным методом неинвазивного определения концентрации железа в печени (liver iron concentration, LIC) [2]. Считается, что существует обратная корреляция между интенсивностью сигнала МРТ и биохимической LIC [3, 4]. Взаимосвязь между содержанием железа в миокарде (myocardium iron concentration, MIC) и балансом железа сложна, поскольку кинетика поглощения железа сердцем и его клиренса отличается от таковой в печени. В то время как некоторые исследования продолжают предполагать причинно-следственную связь, MIC часто не коррелирует с уровнями ферритина, а также с LIC [5].

Крайне малочисленные исследования были посвящены изучению различий показателей LIC и MIC, а также их корреляции между собой и с уровнем ферритина у пациентов с различными нозологическими формами.

Цель исследования — изучение взаимосвязи уровня ферритина, LIC и MIC у пациентов с различными причинами гемохроматоза (наследственный гемохроматоз (НГХ), апластическая анемия (АА), первичный миелофиброз (ПМФ), талассемия (ТЛ), миелодиспластический синдром (МДС)).

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное, обсервационное, нерандомизированное, контролируемое исследование. В ис-

следование был включен 91 пациент с первичными гемохроматозами и вторичными трансфузионно-зависимыми гемохроматозами, получающие регулярное переливание крови и терапию хелатами железа.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование стали:

- генетически подтвержденный диагноз наследственного гемохроматоза (НГХ);
- получение регулярных гемотрансфузий по причине основного известного заболевания (апластическая анемия (АА), миелодиспластический синдром (МДС), первичный миелофиброз (ПМФ), талассемия (ТЛ), врожденная гемолитическая анемия, анемия Фанкони, анемия Даймонда–Блекфена, сидеробластная анемия и др.);
- повышение концентрации ферритина сыворотки крови более 307 нг/мл.

Критериями исключения из исследования стали:

- острые воспалительные заболевания;
- обострение хронических воспалительных заболеваний;
- наличие имплантированных ферромагнитных металлоконструкций;
- наличие МРТ-несовместимого кардиостимулятора.

Условия проведения

Все пациенты находились на обследовании и лечении в отделениях гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова, НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, СПбГБУЗ «Городская больница № 15», СПбГБУЗ ГКБ № 31, СПбГБУЗ ДГБ № 1.

Продолжительность исследования

Набор проводился в период с 2015 по 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Была проведена оценка всех клинических характеристик, таких как возраст на момент постановки диагноза, частота переливаний крови, используемый хелатирующий препарат. Все лабораторные исследования проводились в течение 1 мес до выполнения МРТ у всех пациентов.

Исследования проводили на высокопольном томографе Siemens Magnetom Espree (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с применением поверхностной матричной катушки для тела. Оценка изображений осуществлялась слепым методом двумя врачами-рентгенологами со стажем работы с МРТ-изображениями не менее 5 лет. (Методика МРТ для определения концентрации железа в сердце и печени приведена в приложении.)

Для оценки ферритина у всех пациентов до исследования и лечения забиралась венозная кровь после 12-часового голодания. Уровень ферритина определялся с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария).

Этическая экспертиза

Пациенты включены в исследование после получения информированного согласия. Исследование одобрено

12

A.M. Titova, V.A. Fokin, G.E. Trufanov, K.S. Shalygina, N.V. Tsvetkova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

MRI for Quantitative Determination of Iron in the Liver and Heart in Patients with Primary and Secondary Hemochromatoses in Association with Serum Ferritin: Single-Stage Observational Study

Background. An extremely small number of studies have been devoted to the study of differences in LIC (liver iron concentration) and MIC (myocardium iron concentration) indicators, as well as their correlation with each other and with ferritin levels in patients with various nosological forms. **Aims** to study the relationship of ferritin, LIC and MIC levels in patients with various causes of hemochromatosis (hereditary hemochromatosis (HH), aplastic anemia (AA), primary myelofibrosis (PMF), thalassemia (TL), myelodysplastic syndrome (MDS)). **Methods.** The design of the study is a single-stage observational one. The study included 91 patients with primary hemochromatosis and secondary transfusion-dependent hemochromatosis receiving regular blood transfusion and iron chelate therapy from 2015 to 2018. The studies were carried out on 1.5 T MR-scanner Magnetom Espree (Siemens, Germany), and myocardial iron concentration (MIC) was calculated using the formula $MIC = 45 \times (T2^*) - 1.22$. Liver iron concentration (LIC) was calculated using the formula $LIC = 0.03 \times R2^* + 0.74$. The ferritin level was determined by enzyme immunoassay. Statistical processing of the results obtained was carried out using the SPSS software package. **Results.** Connections between LIC and ferritin ($r = 0.867$; $p < 0.001$), MIC and ferritin ($r = 0.759$; $p = 0.004$) and LIC and MIC ($r = 0.737$; $p = 0.006$) were found in patients with primary hemochromatosis, while in patients with secondary hemochromatosis significant correlations were found only between LIC and MIC ($r = 0.503$; $p < 0.001$), while the relationship was average. Links between LIC and ferritin were found in patients with AA ($r = 0.656$; $p = 0.040$), an average relationship, in patients with TL ($r = 0.714$; $p = 0.020$), an average relationship. The relationship between MIC and ferritin was revealed in patients with AA ($r = 0.703$; $p = 0.050$), an average relationship, in patients with TL ($r = 0.757$; $p = 0.018$), an average relationship. At the same time, in patients with MDS and PMF in this study, there was no association between ferritin and LIC, ferritin and MIC. **Conclusions.** In patients with hereditary hemochromatosis, LIC and MIC are associated with ferritin, and MIC is also associated with LIC (medium bond). In patients with iron overload due to thalassemia, an average correlation between LIC and ferritin, MIC and ferritin was revealed. In patients with iron overload due to aplastic anemia, an average correlation between LIC and ferritin, MIC and ferritin was revealed.

Keywords: primary hemochromatosis, aplastic anemia, thalassemia, LIC, MIC

For citation: Titova AM, Fokin VA, Trufanov GE, Shalygina KS, Tsvetkova NV. MRI for Quantitative Determination of Iron in the Liver and Heart in Patients with Primary and Secondary Hemochromatoses in Association with Serum Ferritin: Single-Stage Observational Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2328>

локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ В.А. Алмазова, протокол № 13 от 13 февраля 2017 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с тем, что проводился анализ редких, в том числе генетических, заболеваний.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0, IBM, США, 2011). Проверка нормального распределения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с непараметрическим распределением большинства непрерывных переменных данные представлены в виде медианы — *Me* [25; 75], 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили. Для категориальных показателей в виде абсолютных и относительных значений — *n* (%). Для сравнения трех групп и более использовался критерий Уилкоксона, для попарного сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляций использовался коэффициент корреляции *r* Спирмена, линейный регрессионный анализ. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (*p*) был принят равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Исследование включало 91 пациента, из них 23 — с наследственным гемохроматозом, 52 — с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, первичным миелофиброзом и талассемией, 16 пациентов — с другими трансфузионно-зависимыми вторичными гемохроматозами (такими как врожденная гемолитическая анемия, анемия Фанкони, анемия Даймонда–Блекфена, сидеробластная анемия). Структура нозологических форм представлена на рис. 1.

Исследуемые гемохроматозы с другими видами трансфузионно-зависимых гемохроматозов были отнесены в группу вторичных гемохроматозов, которые также изучены в сравнении с первичным наследственным гемохроматозом. Характеристика пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами представлена в табл. 1.



Рис. 1. Структура гемохроматозов

Пациенты с первичным и вторичным гемохроматозами ожидаемо имели различия в уровнях ферритина, степени перегрузки железом, LIC (рис. 2).

Основные результаты исследования

При проведении корреляционного анализа и линейного регрессионного анализа показателей концентраций железа в печени и миокарде и ферритина у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами выявлены связи между LIC и ферритином ($r = 0,867$; $p < 0,001$), MIC и ферритином ($r = 0,759$; $p = 0,004$) и LIC и MIC ($r = 0,737$; $p = 0,006$) у пациентов с первичным гемохроматозом, в то время как у пациентов с вторичным гемохроматозом значимые корреляции выявлены только между LIC и MIC ($r = 0,503$; $p < 0,001$), при этом связь была средней.

Следующим этапом стало изучение связей LIC, MIC и ферритина у пациентов с различными нозологическими

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами

	Первичный гемохроматоз, <i>n</i> = 23	Вторичный гемохроматоз, <i>n</i> = 68	<i>p</i>
Возраст	43,00 [34,00; 53,00]	49,00 [28,00; 60,00]	$p=0,296$
Мужчины	16 (69,6%)	35 (51,5%)	$p=0,152$
Ферритин, мкг/л	730,00 [407,00; 1200,00]	1695,00 [991,82; 3542,50]	$p<0,001$
Степень перегрузки железом, <i>n</i> (%):			$p<0,001$
0	6 (25,1)	1 (1,5)	
1	9 (34,6)	17 (25,0)	
2	6 (26,1)	38 (55,9)	
3	2 (14,3)	12 (17,6)	
T2* печени, мс	11,40 [3,50; 15,70]	3,80 [2,53; 4,68]	$p<0,001$
LIC, мг/г	3,00 [1,95; 8,99]	8,20 [6,65; 12,60]	$p<0,001$
T2* сердца, мс	34,65 [29,50; 40,08]	36,75 [31,10; 39,95]	$p=0,538$
MIC, мг/г	0,60 [0,50; 0,73]	0,55 [0,50; 0,69]	$p=0,543$

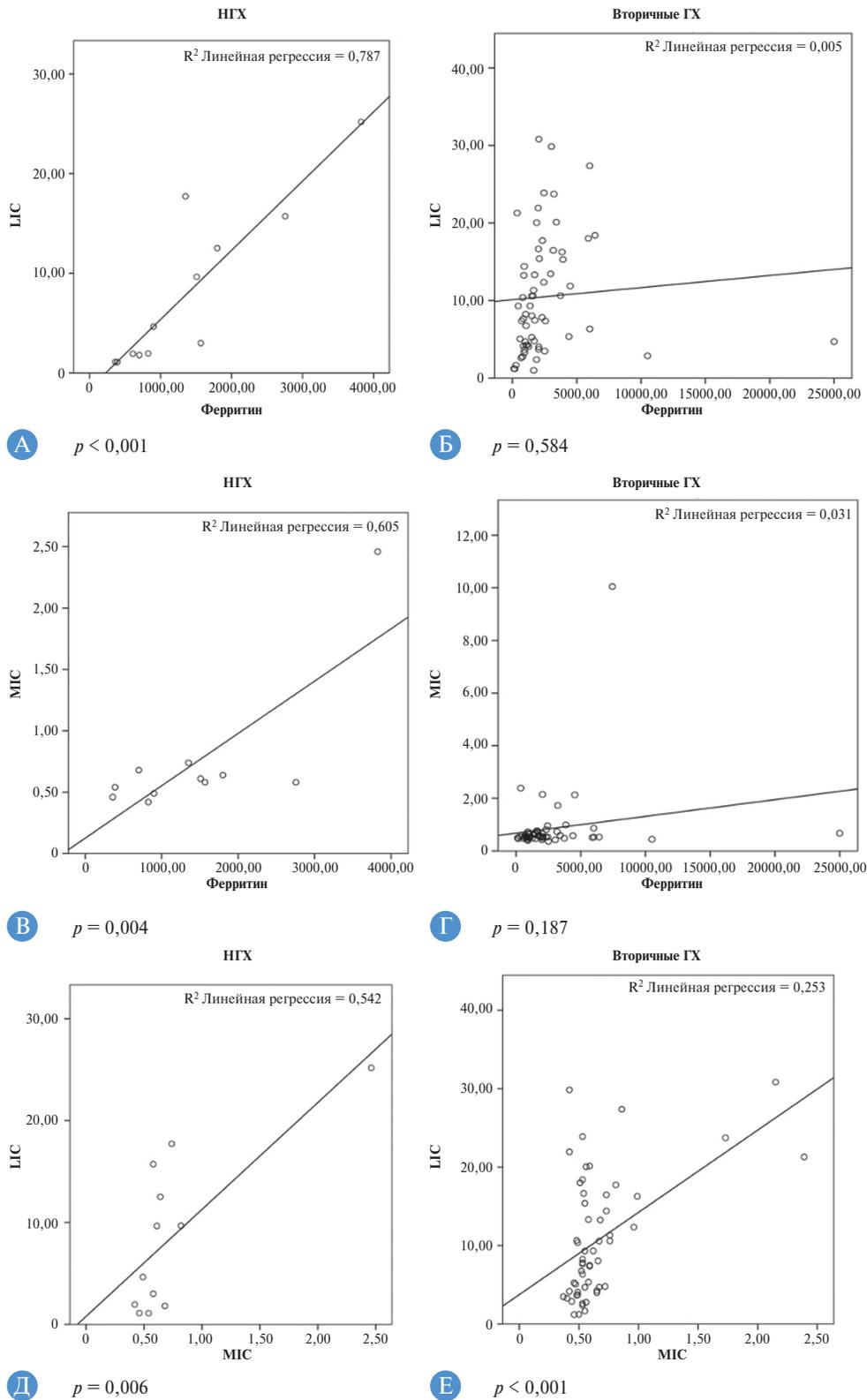


Рис. 2. Корреляционный анализ Спирмена LIC (liver iron concentration) и ферритина у пациентов с наследственным гемохроматозом (А), LIC и ферритина у пациентов со вторичными гемохроматозами (Б), MIC (myocardium iron concentration) и ферритина у пациентов с первичным гемохроматозом (В), MIC и ферритина у пациентов со вторичными гемохроматозами (Г), LIC и MIC у пациентов с первичным гемохроматозом (Д), LIC и MIC у пациентов с вторичными гемохроматозами (Е)

формами. Характеристика пациентов с НГХ, АА, МДС, ПМФ, ТЛ представлена в табл. 2.

Следующим этапом был проведен корреляционный анализ между ферритином и LIC (рис. 3), ферритином и MIC (рис. 4) у пациентов с АА, МДС, ПМФ, ТЛ.

Выявлены связи между LIC и ферритином у пациентов с АА ($r = 0,656$; $p = 0,040$), средняя связь, у пациентов с ТЛ ($r = 0,714$; $p = 0,020$), средняя связь.

Выявлены связи между MIC и ферритином у пациентов с АА ($r = 0,703$; $p = 0,050$), средняя связь, у пациентов

Таблица 2. Характеристика пациентов с в изучаемой группе

	НГХ, n=23	АА, n=14	МДС, n=20	ПМФ, n=9	ТЛ, n=9	p
Ферритин, мкг/л	730,00 [407,00; 1200,00]	2303,00 [1051,83; 3986,25]	1436,15 [927,68; 1825,00]	2433,00 [1439,50; 3411,50]	862,00 [728,00; 2777,00]	$p < 0,001, p_{1-3} < 0,001, p_{2-3} = 0,001, p_{3-4} < 0,001, p_{3-5} = 0,058$
T2* печени, мс	11,40 [3,50; 15,70]	3,05 [2,00; 4,20]	3,70 [2,35; 4,85]	3,00 [2,60; 4,49]	3,40 [2,00; 4,00]	$p = 0,007, p_{1-3} = 0,003, p_{2-3} = 0,004, p_{3-4} = 0,019, p_{3-5} = 0,022$
LIC, мг/г	3,00 [1,95; 8,99]	10,60 [7,38; 16,09]	8,43 [6,45; 13,65]	10,38 [6,79; 12,24]	9,31 [7,86; 15,63]	$p = 0,007, p_{1-3} = 0,003, p_{2-3} = 0,004, p_{3-4} = 0,019, p_{3-5} = 0,022$
T2* сердца, мс	6,70 [2,25; 16,35]	2,10 [1,70; 7,50]	3,40 [23,20; 4,90]	2,60 [1,80; 6,50]	4,15 [3,03; 15,90]	$p = 0,164$
MIC, мг/г)	0,60 [0,50; 0,73]	0,56 [0,51; 1,48]	0,61 [0,53; 0,74]	0,51 [0,48; 0,58]	0,55 [0,50; 0,83]	$p = 0,396$

Примечание. НГХ — наследственный гемохроматоз; LIC — Liver Iron Concentration, концентрация железа в печени; MIC — Myocardial Iron Concentration, содержание железа в миокарде; АА — апластическая анемия; ПМФ — первичный миелофиброз; ТЛ — талассемия; МДС — миелодиспластический синдром.

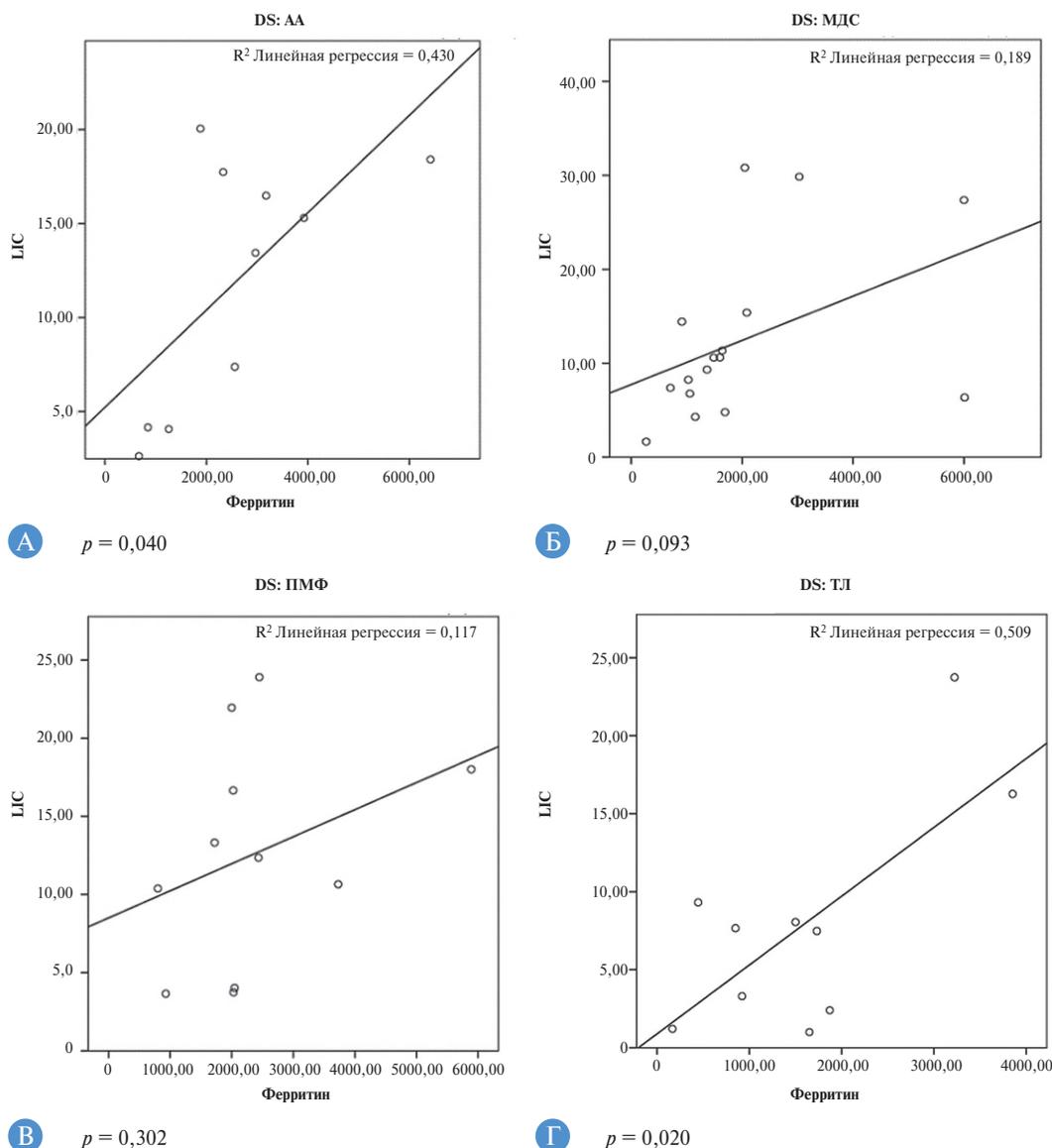


Рис. 3. Корреляционный анализ Спирмена ферритина и LIC (liver iron concentration, концентрации железа в печени) у пациентов с апластической анемией (А), миелодиспластическим синдромом (Б), первичным миелофиброзом (В), талассемией (Г)

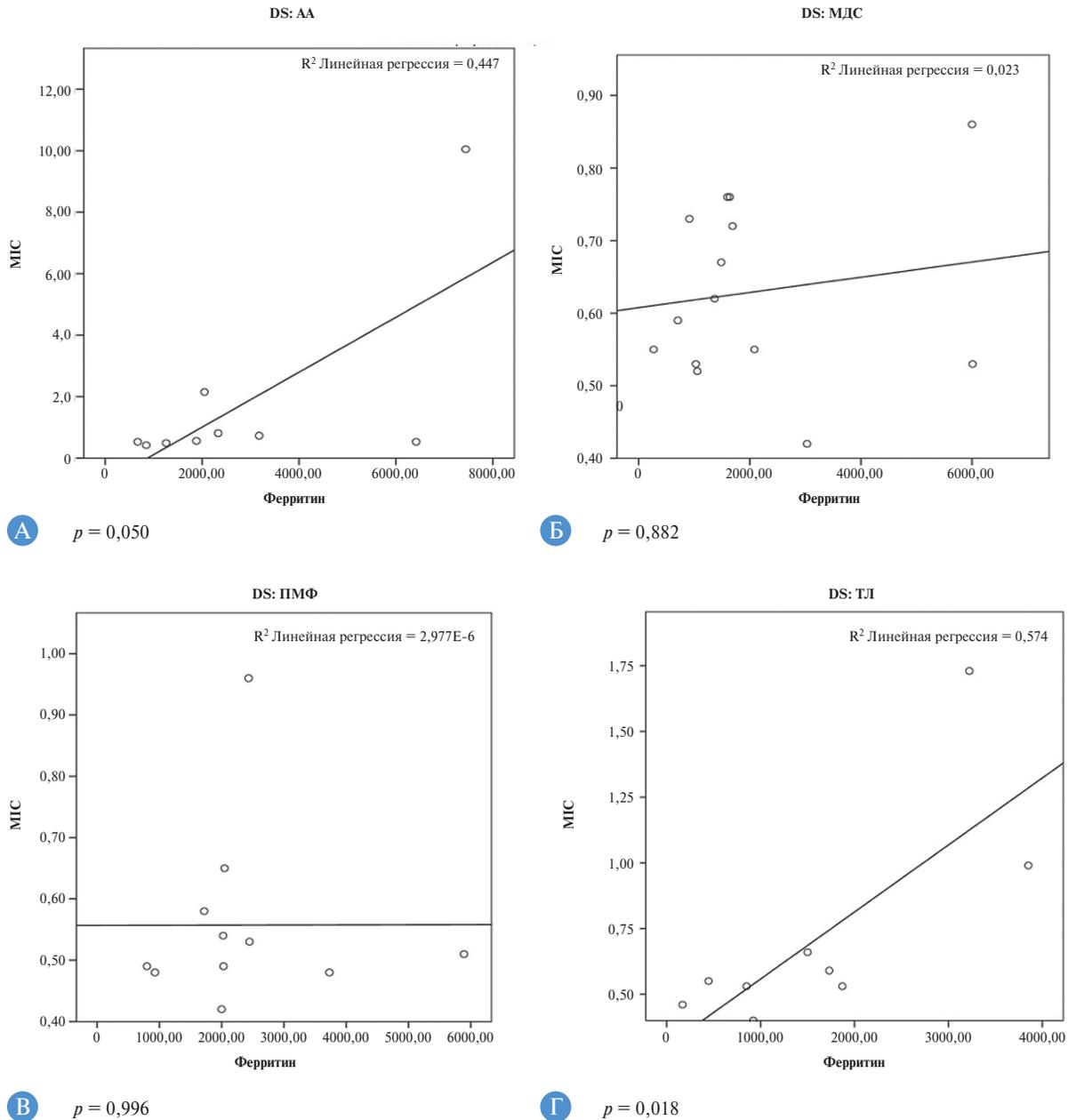


Рис. 4. Корреляционный анализ Спирмена ферритина и МІС (myocardium iron concentration) у пациентов с апластической анемией (А), миелодиспластическим синдромом (Б), первичным миелофиброзом (В), талассемией (Г)

с ТЛ ($r = 0,757$; $p = 0,018$), средняя связь. При этом у пациентов с МДС и ПМФ не было выявлено связи между ферритином и LIC, ферритином и МІС.

Нежелательные явления

В связи с проведенным исследованием нежелательных явления выявлено не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В проведенном исследовании выявлена связь между ферритином и МІС у пациентов с НГХ, что может служить вспомогательным инструментом в диагностике пациентов с НГХ, а также выявлением пациентов с выраженной сердечной перегрузкой железом и риском развития сердечной недостаточности.

При изучении нашей выборки также выявлены средние связи между уровнями ферритина, LIC и МІС у пациентов с талассемией, что может быть использовано в качестве вспомогательного диагностического метода у данных пациентов в качестве этиологической причины гемохроматоза.

В проведенном исследовании выявлены связи между уровнями ферритина LIC и МІС у пациентов с АА, однако сила связи была не очень сильной.

Обсуждение основного результата исследования

МРТ печени часто используется в качестве неинвазивной методики определения содержания железа в организме. Одними из первых, кто сравнил показатели содержания железа в печени и биопсии и МРТ, стали Y. Gandon et al. [3]. МРТ, в частности T2-взвешенная визуализация, является методом, который может быть использован для диагностики перегрузки железом вслед-

ствии НГХ и неинвазивной оценки LIC [8, 9]. В проведенном нами исследовании также продемонстрирована связь между ферритином и LIC у пациентов с НГХ. По данным исследования J.-P. Carpenter et al., сидероз миокарда присутствовал у 33% впервые выявленных генетически подтвержденных пациентов с НГХ и ферритином > 1000 мкг/л и был наиболее частой причиной снижения фракции выброса левого желудочка [10]. МРТ сердца также изучалась у пациентов с НГХ в качестве диагностического метода оценки количественного содержания железа в миокарде [11]. В некоторых исследованиях выявлена положительная связь между показателями T2* сердца и уровнем ферритина в крови [10], однако эти исследования крайне малочисленны и в них не изучалась связь МИС и ферритина в крови. В проведенном исследовании выявлена связь между ферритином и МИС у пациентов с НГХ, что может служить вспомогательным инструментом в диагностике пациентов с НГХ, а также выявлением пациентов с выраженной сердечной перегрузкой железом и риском развития сердечной недостаточности.

Некоторые исследования показывают связь ферритина LIC и МИС при талассемии. По данным исследования Z. Majd et al., выраженная перегрузка железом миокарда у пациентов с талассемией была выявлена у 58% пациентов, из которых у 36% была тяжелая перегрузка. Уровни ферритина в сыворотке крови показали статистически значимую положительную корреляцию с LIC и значительную отрицательную корреляцию с T2* сердца и T2* печени [12], а также у пациентов в Индии была обнаружена значительная корреляция между концентрацией железа в печени и уровнями ферритина [13]. При изучении нашей выборки также выявлены средние связи между уровнями ферритина LIC и МИС у пациентов с талассемией, что может быть использовано в качестве вспомогательного диагностического метода у пациентов с талассемией в качестве этиологической причины гемохроматоза.

Есть единичные исследования о том, что МРТ позволяет количественно определять содержание железа в сердце и печени и является ценным дополнением к ферритину при изучении перегрузки железом и АА [14]. В проведенном исследовании выявлены связи между уровнями ферритина LIC и МИС у пациентов с АА, однако сила связи была не очень сильной.

Применение МРТ сердца и печени в качестве диагностики перегрузки железом при ПМФ и МДС практически не изучалось. Мы не выявили связи между уровнями ферритина LIC и МИС у пациентов с ПМФ и МДС. До настоящего времени данные о связи LIC, МИС и ферритина противоречивы при различных причинах развития перегрузки железом. Так, в проспективном исследовании пациентов с трансфузионно-зависимыми анемиями, получавших хелаторную терапию, изменение сывороточного ферритина с течением времени коррелировало с изменениями LIC во всех группах заболеваний (изучались миелодиспластические синдромы, анемия Даймонда–Блэкфана, другие редкие анемии и β -талассемия) [15]. Однако в исследовании Q. Zhang, включавшем 37 мужчин и 16 женщин со средним возрастом 50 лет (15–72 года)

и различной этиологией перегрузки железом: МДС, АА, ПМФ, НГХ и β -ТЛ не было выявлено связи между значением T2* и ферритином во всех группах [16].

Эти данные показывают различия при проведении МРТ сердца и печени у пациентов с различными видами перегрузки железом, что может стать основой для дифференциальной диагностики в дальнейшем.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования является небольшой объем выборки, включение ограниченного числа патологий.

Заключение

У пациентов с наследственным гемохроматозом уровень железа в печени и миокарде связан с ферритином, а также между собой (средняя связь). У пациентов с перегрузкой железом вследствие талассемии выявлена средняя связь между уровнем железа в печени и миокарде с ферритином. У пациентов с перегрузкой железом вследствие апластической анемии выявлена средняя связь между LIC и ферритином, МИС и ферритином. Не выявлено связей между уровнями ферритина LIC и МИС у пациентов с первичным миелофиброзом и миелодиспластическим синдромом.

Таким образом, в случаях с наследственным гемохроматозом, апластической анемией и талассемией, для диагностики перегрузки железом допускается использовать как ферритин, так и МРТ по отдельности, в случае с первичным миелофиброзом и миелодиспластическим синдромом необходима комплексная диагностика, с комбинацией лабораторных данных и данных МРТ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.М. Титова — ознакомление пациента с сутью исследовательской работы, выполнение и интерпретация МРТ-исследования, контроль взятия лабораторных тестов, обработка результатов, оформление текста работы; В.А. Фокин — контроль выполнения всех этапов исследовательской работы, редактирование текста работы; Г.Е. Труфанов — консультативная помощь на всех этапах выполнения работы, редактирование итогового варианта текста работы; Н.В. Цветкова — обработка результатов, оформление текста работы; К.С. Шалыгина — обработка результатов, оформление текста работы. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chouliaras G, Berdoukas V, Ladis V, et al. Impact of magnetic resonance imaging on cardiac mortality in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(1):56–59. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.22621>
2. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):767–778. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1496016>
3. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004;363(9406):357–362. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15436-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15436-6)

4. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105(2):855–861. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0177>
5. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2*-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171–2179. doi: <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2822>
6. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123(14):1519–1528. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641>
7. Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, et al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):40. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-40>
8. Chandarana H, Lim RP, Jensen JH, et al. Hepatic iron deposition in patients with liver disease: preliminary experience with breath-hold multiecho T2*-weighted sequence. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(5):1261–1267. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1996>
9. Westphalen AC, Qayyum A, Yeh BM, et al. Liver fat: effect of hepatic iron deposition on evaluation with opposed-phase MR imaging. *Radiology*. 2007;242(2):450–455. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2422052024>
10. Carpenter JP, Grasso AE, Porter JB, et al. On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-24>
11. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):56–68. doi: <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3182a67805>
12. Majd Z, Haghpanah S, Ajami GH, et al. Serum Ferritin Levels Correlation With Heart and Liver MRI and LIC in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(4):e24959. doi: [https://doi.org/10.5812/ircmj.17\(4\)2015.24959](https://doi.org/10.5812/ircmj.17(4)2015.24959)
13. Mandal S, Sodhi KS, Bansal D, et al. MRI for Quantification of Liver and Cardiac Iron in Thalassemia Major Patients: Pilot Study in Indian Population. *Indian J Pediatr*. 2017;84(4):276–282. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2310-8>
14. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187–207. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.13853>
15. Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168–176. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00985.x>
16. Zhang Q, Hou B, Wang L, et al. [Significance of magnetic resonance imaging in the detection of iron overload]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93(44):3506–3509.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Титова Анна Михайловна, врач [Anna M. Titova, MD]; адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 15 [address: 15, Botkinskaya str., 194044, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: anisa33@mail.ru, SPIN-код: 2243-6599, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6605-0663>

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор [Vladimir A. Fokin, MD, PhD, Professor]; e-mail: vladfokin@mail.ru, SPIN-код: 6072-3550, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2937-6322>

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор [Gennadii E. Trufanov, MD, PhD, Professor]; e-mail: trufanovge@mail.ru, SPIN-код: 3139-3581, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-5000>

Цветкова Надежда Васильевна, врач-ординатор [Nadezhda V. Tsvetkova, Clinical Resident]; e-mail: nadya.cvetkova@mail.ru, SPIN-код: 6788-0164, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5751-6604>

Шалыгина Ксения Сергеевна, врач-ординатор [Ksenia S. Shalygina, Clinical Resident]; e-mail: shalygina_k98@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5000-3582>

Методика МРТ печени и сердца в режиме T2*

Исследование сердца на МР-томографе выполнялось с кардиосинхронизацией. Для оценки МР-изображений использовали двухкамерную позицию сердца по короткой оси, ось проходила через средние отделы межжелудочковой перегородки. Сканирование проводилось по стандартной методике со следующими характеристиками: 10 времен-эхо (TE) — 1,9; 3,5; 5,2; 6,9; 8,7; 10,4; 12,1; 13,9; 15,6; 17,3 мс; толщина среза — 10 мм; flip angle — 20 градусов; пространственное разрешение в плоскости — 2,3 × 1,6 мм; поле обзора (field of view, FOV) — 400×300 мм. После получения МР-изображений с различным временем TE с помощью программного обеспечения консоли Mean Curve оценивали среднюю интенсивность сигнала в каждом срезе с построением кривой затухания сигнала. Концентрацию железа в сердце определяли по времени T2* с помощью формулы $MIC = 45 \times (T2^*) - 1,22$ [6].

Для оценки содержания железа в печени МР-сканирование осуществляли на задержке дыхания при получении срезов в аксиальной плоскости, срез проходил через участки, наиболее обедненные крупными сосудами и желчевыводящими протоками, с большим массивом паренхимы, не менее чем на трех уровнях. Параметры сканирования: 12 времен-эхо (TEs) — 1,3; 2,5; 3,6; 4,8; 5,9; 7,1; 8,3; 9,4; 10,6; 11,7; 12,9; 14,1 мс со временем повторения (TR) 200 мс; толщина среза — 10 мм; flip angle — 20 градусов; пространственное разрешение 2,7×3,1 мм; FOV — 350×250 мм.

Для построения модели на основе области интереса (region of interest, ROI) использовали встроенное программное обеспечение консоли Mean Curve. Далее также строили график затухания интенсивности МР-сигнала от паренхимы печени. Исходя из величины T2* и обратной для него R2* вычисляли концентрацию железа в печени по формуле $LIC = 0,03 \times R2^* + 0,74$ [7].

В.В. Малеев, В.Г. Акимкин,
А.А. Плоскирева, С.В. Углева

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

Роль инфекций в патологии человека

Инфекционные болезни вследствие эпидемического потенциала способны к глобальному распространению и отличаются непредсказуемостью, их эффективный контроль возможен лишь в планетарном масштабе. Ни в одной другой области медицины за короткий срок не происходят таких коренных и часто непредсказуемых изменений в виде ликвидации отдельных болезней, выявления большого числа неизвестных ранее и возвращения уже забытых заболеваний, существенного изменения патогенеза и клинической симптоматики значительного их числа. В этих условиях указанные изменения нередко создают проблемы для органов здравоохранения и общественности, опережают их способности осознать и своевременно реагировать на возникновение эпидемий и трансформацию патологических проявлений. Значительный научный прогресс последнего времени лишь в малой степени прояснил наши знания о биологическом и генетическом разнообразии возбудителей болезней. До настоящего времени остается неясным весь спектр инфекционной патологии, и его многочисленные проявления нередко застают врасплох даже опытных специалистов. Свидетельствами ограниченности наших знаний и возможностей контролировать ситуацию являются текущая уже третий год пандемия COVID-19, все более частое выявление «новых» инфекций, возврат инфекций, объявленных побежденными, доказательства роли инфекционных факторов в этиологии многих других болезней человека.

Ключевые слова: инфекционные болезни, глобальное распространение, возбудители, особо опасные инфекции, COVID-19, «новые» инфекции
Для цитирования: Малеев В.В., Акимкин В.Г., Плоскирева А.А., Углева С.В. Роль инфекций в патологии человека. Вестник РАМН. 2023;78 (1):19–23. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2184>

Инфекционные болезни всегда были в центре внимания человечества. Несмотря на неоднократные заявления отдельных исследователей, ответственных организаций, политических деятелей о победе над инфекциями, они, как и прежде, играют значительную роль в патологии человека, поскольку инфекционный агент — постоянная составляющая природы. В отличие от болезней сердца и сосудов, онкологических заболеваний, травм и повреждений, сахарного диабета, которые во многих странах являются основной причиной заболеваемости населения и смертности [1], инфекционные болезни вследствие эпидемического потенциала способны к глобальному распространению [2] и отличаются непредсказуемостью, их эффективный контроль возможен лишь в планетарном масштабе [3]. По данным ВОЗ, они стоят на первом месте как причина смертности населения мира (32,2%), опережая сердечно-сосудистые болезни (29,4%). До 90% заболеваний на Земле обусловлено микроорганизмами. В нашей стране в 2021 г. зарегистрировано более 50 млн случаев инфекционных и паразитарных заболеваний [4].

Значительный научный прогресс последнего времени лишь в малой степени прояснил наши знания о биологическом и генетическом разнообразии возбудителей болезней. До настоящего времени остается неясным весь спектр инфекционной патологии, и его многочисленные проявления нередко застают врасплох даже опытных специалистов. Свидетельствами ограниченности наших знаний и возможностей контролировать ситуацию являются текущая уже третий год пандемия COVID-19 [4, 5], все более частое выявление «новых» инфекций, возврат инфекций, объявленных побежденными, доказательства роли инфекционных факторов в этиологии многих других болезней человека [6–9]. Так, согласно данным ВОЗ, по состоянию на 8 июля 2022 г. 35 стран в пяти регионах ВОЗ сообщили о 1010 вероятных случаях тяжелого острого гепатита неизвестной этиологии у детей, которые соответствуют определению случая заболевания ВОЗ, включая 22 смертельных случая [10]. В настоящее время органы здравоохранения в состоянии лишь более или менее эффективно реагировать на уже возникшие эпидемии, но практически ни одна из них не была своевремен-

19

V.V. Maleev, V.G. Akimkin, A.A. Ploskireva, S.V. Ugleva

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

The Role of Infections in Human Pathology

Infectious diseases, due to their epidemic potential, are capable of global spread, they are unpredictable, and their effective control is possible only on a planetary scale. In no other field of medicine, such radical and often unpredictable changes occur in a short time in the form of the elimination of individual diseases, the identification of a large number of previously unknown and the return of already forgotten diseases, a significant change in the pathogenesis and clinical symptoms of a significant number of them. Under these conditions, these changes often create problems for the health authorities and the public, ahead of their ability to recognize and respond in a timely manner to the emergence of epidemics and the transformation of pathological manifestations. Significant recent scientific progress has only slightly clarified our knowledge of the biological and genetic diversity of pathogens. Until now, the entire spectrum of infectious pathology remains unclear, and its numerous manifestations often take even experienced specialists by surprise. Evidence of our limited knowledge and ability to control the situation is the ongoing COVID-19 pandemic for three years now, the increasingly frequent detection of “new” infections, the return of infections declared defeated, evidence of the role of infectious factors in the etiology of many other human diseases.

Keywords: infectious diseases, global distribution, pathogens, especially dangerous infections, COVID-19, “new” infections

For citation: Maleev VV, Akimkin VG, Ploskireva AA, Ugleva SV. The Role of Infections in Human Pathology. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(1):19–23. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2184>

но предсказана, а тем более предотвращена. Во многих случаях временное исчезновение отдельных инфекций не связывается с природными закономерностями, свойственными им периодами подъема и спада, вероятными изменениями восприимчивости населения, а объясняется лишь с позиций достижений государственных органов или даже отдельных руководителей.

Несмотря на успехи, достигнутые в борьбе с контролем над пандемией, и надежду на повышение эффективности вакцинации, мнение о необходимости смены приоритетов здравоохранения в сторону от инфекций к неинфекционным болезням ошибочно. До настоящего времени основную или способствующую роль инфекционных факторов приходится учитывать врачам различных специальностей, а в условиях постоянной угрозы крупных эпидемий и пандемий — сохранять готовность непосредственной работы с инфекционной патологией.

Одна из причин ошибочных суждений — эволюция патологии человека, что особенно демонстративно проявляется в области инфекционных болезней [11]. Ни в одной другой области медицины за короткий срок не происходит таких коренных и часто непредсказуемых изменений в виде ликвидации отдельных болезней, выявления большого числа неизвестных ранее и возвращение уже забытых заболеваний, существенного изменения патогенеза и клинической симптоматики значительного их числа. В этих условиях указанные изменения нередко создают проблемы для органов здравоохранения и общественности, опережают их способности осознавать и своевременно реагировать на возникновение эпидемий и трансформацию патологических проявлений. В частности, внимание врачей и органов здравоохранения привлечено преимущественно к наиболее массовым и хорошо известным инфекциям: острым респираторным заболеваниям, острым кишечным инфекциям, вирусным гепатитам и т.д. Больные указанными заболеваниями составляют основной контингент инфекционных стационаров и поликлинического приема. Эти заболевания, как правило, являются предметом заботы официальной медицины. Они включены во все учебные программы и поэтому определяют основные знания врачей по инфекционной патологии. Однако, согласно современным представлениям, обычно регистрируемые инфекционные болезни составляют лишь малую часть истинного распространения инфекционной патологии, своеобразную видимую часть айсберга. Достаточно упомянуть многообразие инфекций, наблюдаемых, но не всегда регистрируемых хирургами, урологами, офтальмологами и т.д.

Осознание возможных угроз пандемического распространения инфекций на фоне отсутствия объективных и надежных критериев прогноза заставляет объединять усилия ведущих стран мира, разрабатывать целевые программы в рамках международных организаций по изучению и контролю инфекционных болезней. Стало очевидным, что только целенаправленная концентрация научного, технологического и экономического потенциала всего человечества способна принести ощутимые результаты. Примерами такого сотрудничества могут служить ликвидация натуральной оспы в масштабах Земли, эрадикация некоторых других инфекционных болезней (полиомиелита, кори) на отдельных континентах.

Вместе с тем даже непродолжительный опыт международного сотрудничества выявил существенные проблемы, связанные как с недостаточным научным обоснованием, так и с отсутствием взаимопонимания между государствами. До настоящего времени во многих странах отдается

приоритет национальным интересам или даже интересам отдельных организаций и личностей в ущерб общей безопасности. Особенно опасна в этой связи разработка США и некоторыми странами НАТО в нарушение конвенции о запрете биологического и токсинного оружия более опасных и резистентных к лечению патогенов, что является основанием российской программы по биобезопасности «Санитарный щит».

Проводимая ликвидация некоторых инфекционных болезней в отдельных странах, регионах или на всей планете пока не получила проспективного научного обоснования и, как показывает практика, не всегда предусматривает возможные последствия для человечества в отдаленном будущем. Остается не ясным, как поведет себя возбудитель после ликвидации одной из ниш его обитания, какая трансформация ожидает его и что произойдет с его окружением. В частности, ликвидация натуральной оспы и последующая отмена вакцинации привели к активизации в отдельных регионах других ортопоксвирусных инфекций [12]. В результате имеют место крупные эпидемии оспы обезьян в Центральной и Западной Африке [13], занос инфекции в США [14] и Европу, эпидемия оспы коров в Бразилии [15]. Первые вспышки оспы коров были выявлены в юго-восточном регионе Бразилии, в штатах Сан-Паулу и Рио-де-Жанейро, в 1999 г., а затем в Минас-Жерайс в 2000 г. В течение 20 лет вспышки и/или случаи оспы коров были зарегистрированы в 11 бразильских штатах, а также в соседних с Бразилией странах [16]. С 1 января 2022 г. в ВОЗ поступили сообщения о случаях оспы обезьян из 85 государств-членов во всех шести регионах ВОЗ. Заболевание распространяется преимущественно среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами. По состоянию на 3 августа 2022 г. было зарегистрировано в общей сложности 25 054 лабораторно подтвержденных случая и 122 вероятных случая, включая 11 смертельных. Впервые случаи передачи были зарегистрированы в неэндемичных странах [17].

Если ранее эти инфекции протекали относительно доброкачественно и не отмечалось вторичной передачи, то на новом этапе их активизации все чаще регистрируется тяжелое течение, возросла летальность, инфекция приобрела способность распространяться в человеческой популяции. Аналогично нельзя исключить, что повторяющиеся эпидемии энтеровирусных инфекций в различных странах мира, включая Россию, могут быть связаны с региональной ликвидацией полиомиелита и изменениями вакцинальной политики. В связи с этим, по мнению многих специалистов, представляются нереалистичными планы ВОЗ по ликвидации на глобальном уровне туберкулеза, ВИЧ-инфекции, отдельных вирусных гепатитов к 2030 г. [18]. Данная стратегия ВОЗ в отношении ВИЧ, вирусного гепатита и инфекций, передаваемых половым путем, на период 2022–2030 гг. была одобрена на 75-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Основные направления включают предоставление высококачественных услуг, оптимизацию систем для повышения эффективности, сбор и использование данных, вовлечение уполномоченных сообществ и гражданского общества, стимулирование инноваций [19].

Долговременное воздействие на все звенья инфекционной патологии оказывают изменения природных факторов, социальной среды, воздействие научно-технического прогресса на функционирование организма человека, что не всегда учитывается в работе медицинских служб и научного сообщества. Среди основных движущих сил эволюции инфекционных болезней необходимо от-

метить глобализацию, ускоряющийся рост народонаселения Земли и нарушение экологии.

Ведущую роль в инфекционной патологии занимают природно-очаговые инфекции, прямо или опосредованно зависящие от изменения климата. Все возрастающее число природных катастроф приводит к развитию эпидемий, увеличению зон риска климатозависимых инфекций [20, 21]. Многие регистрируемые природно-очаговые инфекции, особенно вновь возникающие, являются по своему происхождению зоонозами и свидетельствуют о растущей способности микроорганизмов преодолевать межвидовой барьер [22]. По данным международных организаций, в мире ежегодно регистрируется до 2 млрд случаев зоонозов, из которых 2 млн заканчивается летально [23]. Пример последнего времени — COVID-19 [24, 25], природным резервуаром возбудителя которого являются летучие мыши и который к настоящему времени за короткий период вызвал около 500 млн заболеваний и более 6 млн летальных исходов [26]. В России в 2021 г. наблюдалось увеличение заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями, что было связано с COVID-19. Экономический ущерб от 32 инфекционных болезней составил более 800 млрд руб. [4]. Не менее актуальны эпидемиологические подъемы других инфекций, связанных с зоонозными резервуарами: лихорадка Эбола и Ласса в Западной Африке, Демократической Республике Конго (ДРК) и Нигерии, чумы в ДРК и на Мадагаскаре [27, 28]. На Мадагаскаре ежегодно обычно фиксируется небольшое количество случаев бубонной чумы, однако в 2017 г. их было зарегистрировано более 2 тыс., в том числе с летальным исходом [28]. В июле 2022 г. Министерство здравоохранения ДРК объявило об окончании вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола [29]. В Гане в июне 2022 г. были зарегистрированы два смертельных случая вирусной геморрагической лихорадки, в обоих случаях обнаружен вирус Марбург [29].

Нарастающая заболеваемость зоонозами, первоначально начинающаяся в развивающихся странах с последующим потенциалом глобального распространения, объясняется возрастающей плотностью населения, вынужденным размещением животных в жилых помещениях, кустарной обработкой животноводческой продукции, употреблением ее в пищу в сыром или недостаточно термически обработанном виде, приготовлением лекарств на основе продуктов животного происхождения. Все эти обстоятельства, несомненно, способствуют возникновению «новых» зоонозов, наиболее часто регистрируемых в странах Юго-Восточной Азии и Африке.

Недостаточность наших знаний о природе инфекционных болезней и неспособность их полноценного выявления, контроля и прогноза часто являются основанием для манипулирования общественным мнением, использования целенаправленного нагнетания панических настроений для получения экономических или политических выгод. На этой волне активизировались многочисленные «народные» целители, знахари, шарлатаны, пропагандирующие небезопасные средства и методы лечения, активисты антивакцинации, что особенно ярко проявилось во время пандемии COVID-19. Сообщения об эпидемиях, подъеме заболеваемости или даже об отдельных случаях инфекционных болезней являются одной из ведущих тем средств массовой информации. В то же время подобные сообщения часто носят сенсационный характер, нередко содержат ошибочную или даже опасную для здоровья населения информацию, отвлекают от действительно реальных

проблем — своевременной диагностики и профилактики инфекционных болезней.

В вопросах профилактики инфекционных болезней большие надежды возлагаются на вакцины, однако против многих инфекций они не разработаны, а уже разработанные не всегда высокоэффективны, при этом для выработки иммунитета требуется значительное время. Большие перспективы ожидают систему индивидуальной вакцинации, доказана возможность повышения защитных сил организма на основе применения пробиотиков, для ряда инфекций может оказаться эффективным применение бактериофагов.

В свете изложенного совершенно очевидно, что круг проблем, с которыми придется иметь дело специалистам в области инфекционной патологии, непрерывно расширяется и усложняется. Несомненно, возникающие проблемы могут быть решены лишь на основе разумного сочетания фундаментальных и прикладных исследований в результате совместных усилий специалистов различного профиля. В преддверии нарастающего эпидемического неблагополучия следует не останавливаться на тактике чрезвычайного реагирования на возникающие инфекции, а разрабатывать стратегию их контроля и предотвращения. Международный и российский опыт последних десятилетий показывает, что реагирование никогда не бывает достаточно своевременным и эффективным. Создание и укрепление системы эпидемиологического надзора, сети микробиологического мониторинга, разработка новых диагностических, лекарственных и профилактических препаратов выступают основными компонентами стратегии предотвращения возникающих инфекций.

Заключение

Таким образом, если ранее инфекции протекали относительно легко и не отмечалось их вторичной передачи, то на новом этапе их активизации все чаще регистрируются тяжелое течение и возросшая летальность.

Ни в одной другой области медицины за короткий срок не происходит таких коренных и часто непредсказуемых изменений в виде выявления большого числа неизвестных ранее и возвращения уже забытых заболеваний, существенного изменения патогенеза и клинической симптоматики значительного их числа. В этих условиях необходимо научиться опережать развитие инфекционных болезней и своевременно реагировать на возникновение эпидемий и трансформацию патологических проявлений.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.В. Малеев — разработка концепции исследования, написание текста; В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования; А.А. Плоскирева — редактирование текста статьи; С.В. Углева — редактирование статьи на этапе подготовки к публикации, работа с редакцией журнала. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. 10 ведущих причин смерти в мире. ВОЗ. 09.12.2020 [Электронный ресурс]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=Причины%20смерти%20могут%20быть%20отнесены,Основные%20причины%20смерти%20в%20мире>
2. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н., и др. *Инфекционные болезни и эпидемиология*: учебник. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2013. — 1008 с. [Pokrovskij VI, Pak SG, Briko N, i dr. *Infekcionnye bolezni i epidemiologiya*: uchebnik. 3-e izd., ispr. i dop. Moskva: GEOTAR-Mediya; 2013. 1008 s. (In Russ.)]
3. Global report on infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2022 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/06-05-2022-who-launches-first-ever-global-report-on-infection-prevention-and-control>
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. — 340 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: gosudarstvennyj doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka; 2022. 340 s. (In Russ.)]
5. Weekly epidemiological update on COVID-19. World Health Organization. 03.08.2022 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---3-august-2022>
6. Малеев В.В. Новые инфекции в России // *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств*. — 2017. — Вып. XVIII. — С. 553–569. [Maleev VV. Novye infekcii v Rossii // *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennyh sredstv*. 2017;XVIII:553–569. (In Russ.)]
7. Zhang LY, Huang LS, Yue Y, et al. Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: Early Observations from the 2022 Outbreak. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2022;10(3):522–530. doi: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00281>
8. 2022 Monkeypox Outbreak: Global Trends. World Health Organization. 03.08.2022 [Electronic resource]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#7_Useful_links_and_documentation
9. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin. 03.08.2022 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/joint-ecdc-who-regional-office-for-europe-monkeypox-surveillance-bulletin--3-august-2022>
10. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children — Multi-country. 12.07.2022 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400>
11. Малеев В.В. Некоторые аспекты эволюции инфекционной патологии на современном этапе // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2020. — Т. 27. — № 4. — С. 18–26. [Maleev VV. Selected aspects of infectious disease evolution in the modern world. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):18–26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-18-26>
12. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley Sh, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *N Engl J Med*. 2022;387(8):679–691. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207323>
13. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 31: 25–31 July 2022. WHO African region [Electronic resource]. Available from: <https://www.afro.who.int/health-topics/disease-outbreaks/outbreaks-and-other-emergencies-updates>
14. 2022 Global Map & Case Count [Electronic resource]. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
15. Silva N, de Oliveira JS, Kroon EG, et al. Here, there, and everywhere: The wide host range and geographic distribution of zoonotic orthopoxviruses. *Viruses*. 2020;13(1):43. doi: <https://doi.org/10.3390/v13010043>
16. José da Silva Domingos I, Silva de Oliveira J, Lorene Soares Rocha K, et al. Twenty years after bovine vaccinia in Brazil: Where we are and where are we going? *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2021;10(4):406. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10040406>
17. 2022 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends [Electronic resource]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#7_Useful_links_and_documentation
18. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/strategies/global-health-sector-strategies/developing-ghss-2022-2030>
19. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/strategies/global-health-sector-strategies/developing-ghss-2022-2030>
20. Ревич Б.А., Малеев В.В., Смирнова М.Д. *Изменение климата и здоровье: оценки, индикаторы, прогнозы* / под ред. Б.А. Ревича, А.О. Кокорина. — М.: Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, 2019. — 196 с. [Revich BA, Maleev VV, Smirnova MD. *Izmenenie klimata i zdorov'e: ocenki, indikatory, prognozy* / pod red. BA Revicha, AO Kokorina. Moskva: Institut narodnohozyajstvennogo prognozirovaniya RAN; 2019. 196 s. (In Russ.)]
21. Ревич Б.А., Малеев В.В., Смирнова М.Д., и др. Российский и международный опыт разработки планов действий по защите здоровья населения от климатических рисков // *Гигиена и санитария*. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 176–181. [Revich BA, Maleev VV, Smirnova M D, et al. Russian and international experience in the development of action plans for the protection of human health from climate risks. *Gigiena i Sanitariia*. 2020;99(2):176–181. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-2-176-181>
22. Малов В.А., Малеев В.В. Домашние животные в современном обществе: скрытые угрозы // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 11. — С. 105–111. [Malov VA, Maleev VV. Pets in modern society: Hidden threats. *Therapeutic Archive*. 2018;90(11):105–111. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-111>
23. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990–993. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06536>
24. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. — Т. 10. — № 3. — С. 421–445. [Shchekanov MYu, Kolobukhina LV, Burgasova OA, et al. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2020;10(3):421–445. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>
25. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: Проявления эпидемического процесса COVID-19 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — Т. 99. — № 3. — С. 269–286. [COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: Manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunobiologii*. 2022;99(3):269–286. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
26. Weekly epidemiological update on COVID-19 — 3 August 2022. World Health Organization [Electronic resource]. Available from:

- <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---3-august-2022>
27. Щелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Дедков В.Г., и др. Природный резервуар филовирсов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки // *Вестник РАМН*. — 2017. — Т. 72. — № 2. — С. 112–119. [Shchelkanov MY, Magassouba N, Dedkov VG, et al. Natural reservoir of filoviruses and types of associated epidemic outbreaks in Africa. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):112–119. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn803>
28. DosSantos Grácio AJ, Grácio M. Plague in Madagascar. *Tropical doctor*. 2018;48(1):1–2. doi: <https://doi.org/10.1177/0049475517749302>
29. Ebola virus disease — Democratic Republic of the Congo. 4 July 2022 [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON398>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Ugleva, MD, PhD, Professor]; адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a, Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; e-mail: uglevas@bk.ru, SPIN-код: 8840-5814, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Малеев Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Victor V. Maleev, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: maleev@pcr.ru, SPIN-код: 1712-9809, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: vgakimkin@yandex.ru, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН [Antonina A. Ploskireva, MD, PhD, Professor of the RAS]; e-mail: antoninna@mail.ru, SPIN-код: 1364-1257, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

К.И. Нестерова¹, Е.Ю. Глинка², В.Н. Перфилова³,
А.А. Нестерова³, К.Д. Капланов⁴

¹Университет Торонто, Торонто, Канада

²Исследовательский центр Кинана, больница св. Михаила, Торонто, Канада

³Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

⁴Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Российская Федерация

Антивозрастной белок Клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста

С момента своего открытия 20 лет назад белок Клото активно изучается во всем мире. Выявлено, что его изомер α -Клото тесно связан с процессами старения и обладает антивозрастными свойствами. В экспериментальных работах было показано, что α -Клото универсально воздействует на многие биологические механизмы, ведущие к гиперпластическим изменениям клеток и тканей, ингибирует известные канцерогенные пути с вовлечением инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), фактора роста фибробластов (FGFs), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1), Wnt, P53/p21, а также воздействует на путь окислительного стресса (oxidative stress response). Все больше научных данных указывает на то, что белок Клото влияет на развитие таких видов злокачественных опухолей, как рак молочной и поджелудочной желез, легких, желудка, гепатокарциномы и др. В данном обзоре рассматривается роль α -Клото в онкогенезе, его влияние на основные сигнальные пути развития злокачественных опухолей и возможности регуляции его экспрессии.

Ключевые слова: Клото, канцерогенез, сигнальный путь

Для цитирования: Нестерова К.И., Глинка Е.Ю., Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Капланов К.Д. Антивозрастной белок Клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста. *Вестник РАМН.* 2023;78(1):24–44. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2242>

Введение

Белок Клото (БК) — это мультифункциональный белок, активное изучение которого продолжается в течение последних 20 лет. Усилиями ученых было выявлено несколько изоформ белка Клото: альфа, бета и гамма. Считается, что α -Клото тесно связан с процессами старения [1, 2]. Этот факт установлен японскими учеными в 1997 г. после того, как у одной из исследуемых мышей случайно был поврежден локус гена, находившегося вблизи от трансгена, экспрессирующего белок

натрий-водородного обменника. Данное вмешательство вызвало мутацию в нетранслируемом участке, приведшую к удалению 8 тыс. нуклеотидных пар, находящихся за 6 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.) перед сайтом старта транскрипции. При этом кодирующая часть гена не была повреждена, но его экспрессия значительно снизилась, сформировав kl-/kl-фенотип с признаками раннего старения и укорочением жизненного цикла. У животных были выявлены инфертильность, атрофия кожи, остеопороз, эмфизема, атеросклероз и признаки нейродегенерации. Впоследствии отмечалось, что при усиленной

К.И. Nesterova¹, E.Yu. Glinka², V.N. Perfilova³, A.A. Nesterova³, K.D. Kaplanov⁴

¹University of Toronto, Toronto, Canada

²Keenan Research Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada

³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

⁴City Clinical Hospital Named after S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation

Antiaging Klotho Protein as a Prospective Novel Tumor Suppressor

α -Isomer of Klotho Protein has been actively studied over the past 20 years. It has been found that α -Klotho is closely associated with aging and has anti-aging properties. Besides, it is involved in development of malignant tumor diseases. Its universal influence on many biological mechanisms leading to hyperplastic changes in cells and tissues has been proven experimentally. Recent studies demonstrated inhibitory effect of α -Klotho on the classical carcinogenic pathways such as insulin-like growth factor 1 (IGF1), fibroblast growth factor (FGFs), transforming growth factor β 1 (TGF β 1), Wnt, P53/p21, oxidative stress response pathways. Impeding effect of α -Klotho protein on the development of such types of malignant tumors as breast, pancreatic, lung, stomach, hepatocarcinoma, and others is proven in a number of cases. This review describes the role of α -Klotho in oncogenesis, its involvement and influence on the main signaling pathways known for their role in the development of malignant tumors, and the possibility of regulating its expression.

Keywords: Klotho, carcinogenesis, signaling

For citation: Nesterova KI, Perfilova VN, Glinka EYu, Nesterova AA, Kaplanov KD. Antiaging Klotho Protein as a Prospective Novel Tumor Suppressor. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):24–44. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2242>

экспрессии данного гена, наоборот, продолжительность жизни животных увеличивалась, а признаки старения исчезали. Таким образом были открыты антивозрастной белок и кодирующий его ген, названные в честь греческой богини Клото (дочери Зевса), которая плетет нити человеческой жизни [1, 2].

Новые работы свидетельствуют об участии α -Клото не только в процессе старения, но и в регуляции механизмов, задействованных в развитии многих заболеваний, в том числе опухолевых [3]. На 2020 г., в соответствии с Globocan 2020, общее количество новых случаев онкологических заболеваний для лиц старше 50 лет составляло 15 380 886 человек в сравнении с 3 312 203 эпизодами для людей до 50 лет [4]. Известно, что канцерогенез и старение разделяют общие биологические механизмы, которые ведут к дегенеративным и гиперпластическим изменениям клеток и тканей, обусловленным антагонистически плеiotропным действием одних и тех же генов [5, 6]. Кроме того, в процессе старения происходит накопление повреждений ДНК, которые вместе с геномной нестабильностью вносят вклад в опухолеобразование. При этом происходят потеря или ингибирование генов, ответственных за выявление и репарацию повреждений ДНК, что стимулирует постоянную активацию сигнальных путей, поддерживающих онкогенез [7–9].

Недавние работы показывают ингибирующее влияние α -Клото на известные канцерогенные пути, такие как пути активации инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), фактора роста фибробластов (FGFs), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1), Wnt, P53/p21, путь окислительного стресса (oxidative stress response). Стоит заметить, что из известных в настоящее время трех изомеров БК именно α -Клото обладает указанными функциями [10, 11].

В данном обзоре рассматриваются роль БК в онкогенезе, его участие и влияние на основные сигнальные пути канцерогенеза и возможности регуляции его экспрессии.

Строение гена и белка Клото. Факторы, регулирующие его экспрессию

Ген *KL*, кодирующий БК, расположен на 13-й хромосоме и является высококонсервативным у человека, мыши, крысы, а также у рыбок данио-рерио (*Danio rerio*) и *Caenorhabditis* (один из подвидов нематод). Более того, БК высокоомологичен среди различных видов животных и у человека. В частности, последовательность аминокислот БК человека на 98% совпадает с мышиним. Ген БК (α -Клото) охватывает 50 т.п.н. Два его транскрипта кодируют мембранную и секреторную формы [10–12] (рис. 1).

Внеклеточный домен мембраносвязанного БК состоит из 1012 аминокислот (135 kDa) и включает в себя N-терминальную последовательность, KL1 и KL2. Домен KL1 включает аминокислоты от 51 до 506, KL2 — 515–953. Анализ аминокислотной последовательности БК показывает, что его внеклеточные домены схожи по структуре с β -гликозидазой. Однако рекомбинантный БК обладает очень низкой гликозидазной активностью. Возможно, в процессе посттрансляционной модификации и взаимодействия с определенными субстратами (например, стероидными β -глюкуронидами) эта активность повышается [13].

Мембраносвязанный БК может быть расщеплен протеазами (секретазами) ADAM10, ADAM17 и BACE1,

и тогда образуется укороченный БК, также известный как растворимый (циркулирующий), высвобождающийся в виде KL1 либо KL1 и KL2 (см. рис. 1) [10, 11, 14]. Также существует секреторируемый БК, который возникает в результате альтернативного сплайсинга и состоит из 549 а.о., содержит N-концевой сигнальный пептид, за которым следует только домен KL1 [10, 11].

Экспрессия БК в основном осуществляется в почках и сосудистых сплетениях головного мозга. Однако, помимо этого, она обнаружена в эндотелии кровеносных сосудов, эндокринных (поджелудочная железа) и репродуктивных органах, в нервной ткани [15, 16].

Необходимо отметить, что циркулирующие формы БК (секретируемая и внеклеточная растворимая формы) найдены в тех клетках и тканях, где данный белок не экспрессируется. Этот факт объясняет появление признаков старения во всех органах и тканях при нокауте *KL*, что показано в ряде работ [17]. Было выявлено, что промоторный участок гена БК человека имеет длину в 500 нуклеотидов, расположен перед сайтом инициации транскрипции и играет ключевую роль в регуляции транскрипционного процесса. Промоторный участок *KL* не имеет ТАТА-бокса и содержит четыре потенциальных сайта связывания для Sp1 (specificity protein 1 — человеческий фактор транскрипции, участвующий в экспрессии генов на раннем этапе развития организма), который взаимодействует с Oct 1 (octamer-binding transcription factors) и усиливает транскрипцию БК [10, 18].

Что касается подробного описания кодирующей части гена БК (человека, мыши и крысы), а также процессов транскрипции, трансляции, посттрансляционной модификации, информация об этом содержится в работах Y. Xu и Z. Sun [10] и Y. Matsumura et al. [19].

Предполагается, что к промотору гена БК человека могут присоединяться следующие факторы транскрипции:

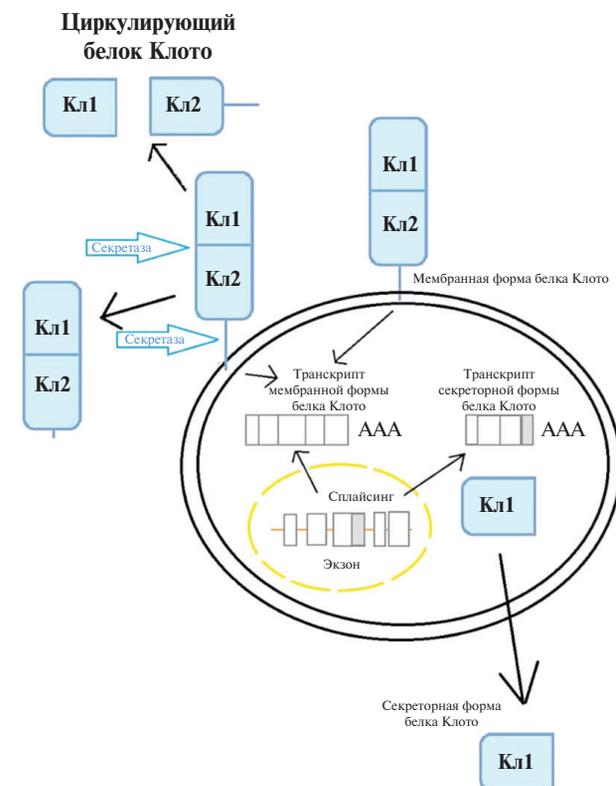


Рис. 1. Формы белка Клото (адаптировано по [17])

Примечание: КЛ1 – домен KL1; КЛ2 – домен KL2.

Lyf-1 (the lymphoid transcription factor), Ap2 (apetala 2), PAX4 (paired box 4), Mzf1 (myeloid zinc finger 1), helix-loop-helix (HLH) белок, с-Мус, E47, ферменты семейства Myo. Последние три могут взаимодействовать с E-боксом (enhancer box). При этом считается, что факторы транскрипции, связывающиеся с начальными 300 т.п.н. промоторного участка, ингибируют экспрессию БК, а с конечными 200 т.п.н. — стимулируют [10].

Промотор *KL* содержит интенсивно метилированные CpG-участки (цитозин-гуаниновые островки), что предполагает супрессию БК, транскрипция которого ингибируется эпигенетически через гиперметилирование [20–23].

Гиперметилирование промоторного участка БК осуществляется ферментами семейства ДНК метилтрансфераз (DNMT). Наиболее вероятными кандидатами являются DNMT3a и DNMT3b. Они обладают крайне низкой субстратной специфичностью, но селективность метилирования достигается за счет их взаимодействия с факторами транскрипции Sp-1, PPAR- γ , AP-1. Такая кооперация предполагает активацию факторов транскрипции и их ядерную транслокацию для достижения прямого взаимодействия с DNMT3 [24–26]. В aberrантном метилировании ДНК участвует также протоонкогенный фактор EVI-1 [27].

На сегодняшний день открыто множество факторов, как ингибирующих, так и активирующих экспрессию БК, однако точные механизмы их действия до конца не выявлены [10, 28–30]. К ингибирующим агентам можно отнести микро-РНК-339 и -556, которые способны подавлять экспрессию многих генов, влияя на трансляцию или разрушая мРНК [31, 32]. Экспрессия также снижается при взаимодействии с промотором *KL* белков — супрессоров опухолей p16 и p53 [18]. Ангиотензин II, вероятно, подавляет транскрипцию БК через повышение концентрации TGF- β 1 (transforming growth factor beta), p38 (tumor protein 38), p53 (tumor protein 53) [10, 33, 34]. Описан еще ряд факторов, снижающих экспрессию гена БК. К ним относят окислительный стресс [35], ядерный фактор κ B (NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), любые воспалительные процессы и сопровождающие их медиаторы воспаления (NF- κ B, TNF- α , TNF-подобный слабый индуктор апоптоза (TWEAK)) [18, 36].

Увеличивают экспрессию БК хелатные комплексы, связывающие железо и тем самым уменьшающие концентрацию активных форм кислорода [35, 37]. Еще один активатор — PPAR- γ (peroxisome proliferator — activated receptor gamma, рецептор к глитазону), стимуляция которого повышает экспрессию БК на мышечных моделях через PPAR- γ связывающие сайты. Они расположены на 5'-нетранслируемом участке 3686–3698 т.п.н. вверх от стартового кодона гена БК, который локализован на значительном расстоянии от кодирующего региона. В связи с этим предполагается, что регуляция экспрессии БК происходит с помощью непрямых взаимодействий, которые на данный момент не определены [38].

Другие важные факторы, тесно связанные с БК и регуляцией его экспрессии, — это FGF23 (fibroblast growth factor 23), витамин D₃ (1,25-dihydroxycholecalciferol), а также кальций и фосфат. FGF23 участвует в гомеостазе кальция и фосфата через подавление функции Npt2a/c (котранспортеров натрия/фосфата типа 2 в проксимальных канальцах нефрона) и нарушение синтеза кальцитриола (D₃), таким образом уменьшая реабсорбцию кальция и фосфата в кровь. При этом БК повышает

средство FGF23 к FGFR и усиливает влияние FGF23 на описанные выше процессы. Вместе с тем примечательно, что витамин D₃, а также кальций и фосфат значительно повышают транскрипцию *KL*. Было замечено, что FGF23 увеличивает продукцию TNF- α , который, в свою очередь, снижает экспрессию БК. В целом необходимо более подробно изучить взаимодействия БК и FGF23, чтобы объяснить двойственное действие FGF23 на БК, минеральный обмен и механизмы старения [10, 39].

На сегодняшний день нет лекарственных препаратов, разработанных специально для регуляции экспрессии БК, но показано, что некоторые из них, уже известные, например фозиноприл и лозартан, повышают его продукцию [40, 41].

Что касается регуляции экспрессии циркулирующей (растворимой) формы БК, она осуществляется посредством модуляции активности секретаз (металлопротеиназ) ADAM10 и ADAM17, которые могут ингибироваться ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой), EGTA, TAPI-1, Timp-1. Инсулин, напротив, увеличивает активность металлопротеиназ. Трансфекция *KL* либо с ADAM10, либо с ADAM17 усиливает расщепление БК, тогда как с микро-РНК, специфичными к ADAM10 и ADAM17, — ингибирует. Эффект инсулина отменяется, когда ADAM10 или ADAM17 подавляются, а также при действии вортманнина, ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [14].

Сообщается также, что существует альтернативный сплайсинг гена α -Клото, который возможен у мышей и людей, но не у крыс. В результате альтернативного сплайсинга транскрипт (мРНК) гена α -Клото содержит нуклеотидную последовательность, которая кодирует только домен KL1, а не его мембранную часть, что вполне возможно благодаря преждевременному стоп-кодону между экзонами *KL*, так как это может привести к укорочению БК во время транскрипции. При этом нет ни убедительных доказательств, ни опровержений, что данный транскрипт активно транслируется с образованием укороченного белка α -Клото — некоторые работы показали, что он разрушается через нонсенс-медирированный распад мРНК. Хотя в то же время при снижении синтеза мембранного БК происходит заметный рост транскрипции сплайсируемого БК со снижением распада его мРНК. В целом сложно судить о наличии секретируемого БК непосредственно в плазме крови или других жидкостях, так как используемые методы диагностики с применением антител обнаруживают домен KL1 в любой содержащей его форме БК [42].

Кроме того, есть данные, косвенно указывающие, что даже если секретируемый БК существует, его функциональная активность может стоять под вопросом, так как ни KL1, ни KL2 не обладают биологически значимой гликозидазной активностью, поэтому секретируемый БК не может служить ферментом. В дополнение к этому оба tandemных домена необходимы для взаимодействия между лигандом FGF23 и БК, таким образом, изолированный домен KL1 не действует как корецептор [43]. Однако стоит отметить, что, вероятно, функции БК не только сводятся к активации FGF23 — существует большое количество исследований, показывающих различные эффекты как мембранного КЛ, так и отдельно его домена КЛ1.

В последующих разделах обзора описано влияние и взаимодействие БК с различными типами злокачественных опухолей, а также проведен краткий анализ возможных способов применения его в онкологии.

Опухолевые заболевания желудочно-кишечного тракта и белок Клото

При изучении свойств БК было замечено, что его экспрессия в опухолевых тканях значительно отличается (в основном в сторону понижения) от экспрессии в соседних прилегающих здоровых тканях. Это продемонстрировано на препаратах злокачественных опухолей поджелудочной железы и желудка, колоректального, эзофагиального, гепатоцеллюлярного рака и др. [23, 44–50]. Обнаружено, что БК играет существенную роль в развитии рака желудка и эзофагальной карциномы [23, 44–46]. Показано, что он значительно подавляет рост этих опухолей через различные сигнальные пути, такие как IGF-1 и Wnt/ β -катенин-зависимый путь (рис. 2) [44, 46, 47, 49, 50].

Исследование, проведенное X. Tang et al. (2016), выявило значительно повышенную концентрацию растворимого БК у 40 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода в сравнении с контролем ($p < 0,001$) [44]. Они также показали, что экспрессия БК в опухолевой ткани снижается и обратно пропорционально коррелирует с клинической и гистологической стадиями злокачественного новообразования, а также с длительностью жизни пациентов после обнаружения опухоли ($p < 0,01$). В то же время авторы отмечали высокий уровень экспрессии β -катенина в клетках плоскоклеточного рака пищевода по сравнению со здоро-

выми клетками, что имело обратную зависимость по отношению к уровню экспрессии БК. Результаты твердофазного иммуоферментного анализа показали, что уровень растворимого БК у пациентов с опухолью был значительно выше ($461,50 \pm 43,30$ пг/мл), чем в контрольной группе ($239,37 \pm 20,65$ пг/мл) ($p < 0,001$). Таким образом, предполагается, что растворимый (циркулирующий) БК может использоваться как новый маркер для оценки прогноза и прогрессии злокачественного процесса [46].

L. Wang et al. (2011), изучая БК и развитие рака желудка, выявили, что экспрессия БК в тканях первичной карциномы желудка, а также во всех исследуемых клеточных культурах рака желудка (линии AGS, KATO III, MKN28, MKN45, NCI-N87, SNU1, SNU16) была снижена. При этом продемонстрировано, что эктопическая экспрессия БК подавляла рост опухоли через индукцию апоптоза, супрессию ERK фосфорилирования и экспрессию p21. Снижение экспрессии БК объяснялось гиперметилированием цитозин-гуаниновых (CpG) островков промотора транскрипции БК, что вело к ускоренному росту опухолевых клеток рака желудка. Применение деметилирующего агента — азануклеотида — повышало экспрессию БК. Важно отметить, что, согласно L. Wang et al., гиперметилированный промотор гена БК коррелировал с менее благоприятным прогнозом развития опухолевого процесса. Мультивариантная регрессия Кокса показала, что гиперметилирование промотора *KL* является незави-

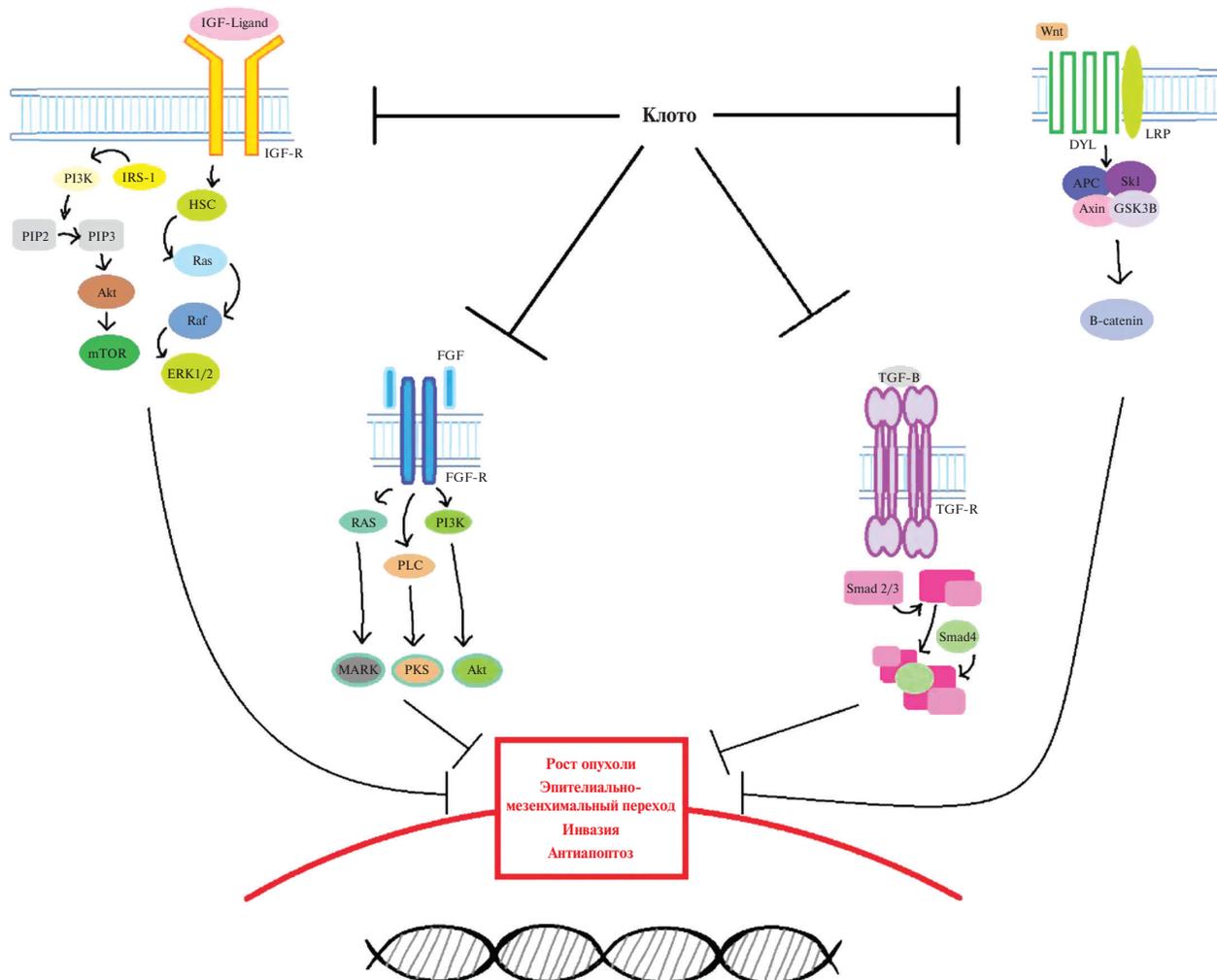


Рис. 2. Белок Клото ингибирует сигнальные пути FGF, IGF, WNT и TGF- β , что приводит к снижению роста, миграции и инвазии опухоли, пролиферации клеток (адаптировано по [115])

симым прогностическим фактором в случае рака желудка и может быть использовано в качестве маркера данного заболевания [23].

Еще одно подтверждение супрессивной функции БК в развитии рака желудка было продемонстрировано В. Xie et al. (2013). Экспрессия БК в опухолевых клетках линии GC-7901 восстанавливалась при использовании деметилирующего агента. Одновременно с этим снижалась активность известных онкогенных сигнальных путей — уровень фосфорилирования IGF-1R, PI3K/mTOR, что приводило к существенному ингибированию пролиферации, стимулировало апоптоз и аутофагию раковых клеток (см. рис. 2). Трансфекции БК в GC-7901-клетки также показали увеличение синтеза БК наряду с заметным снижением уровней фосфорилирования IGF — 1R и PI3K/Akt1/mTOR. Замечено, что при применении ингибиторов апоптоза (carbobenzoxy-valyl-alanyl-aspartyl-[O-methyl]-fluoromethylketone, Z-VAD-PMK) и аутофагии (3-метил-аденин, 3-МА) в клетках GC-7901 супрессивный эффект БК на опухолевые клетки значительно снижался. Таким образом, авторы подтвердили, что БК действительно способен стимулировать апоптоз и аутофагию опухолевых клеток рака желудка [44].

Другой фактор, который связан с развитием и прогрессией опухолевой патологии, — это микро-РНК (miRNAs) [51]. Гены микро-РНК в основном находятся в опухолеассоциированных сайтах, таких как «ломкие» участки гена, в зонах потери гетерозиготности и амплификации генома в опухолях, что ведет к альтерациям микро-РНК и их участию в развитии и прогрессировании раковых заболеваний [52].

Было обнаружено, что микро-РНК могут выступать в роли как индуктора, так и супрессора канцерогенеза для разных видов злокачественного процесса. Х.-J. He et al. (2014) выявили, что в опухолевых клетках экспрессия и миграционная активность микро-РНК-199а-5р были значительно выше, чем в здоровых прилегающих тканях. Мишенью микро-РНК-199а-5р при раке желудка является мРНК гена БК, трансляция которой подавляется при связывании с микро-РНК-199а-5р, что ведет к снижению экспрессии БК. При добавлении ингибитора микро-РНК-199а-5р происходило обратное — значительное повышение уровня мРНК и самого белка в клетках. С точки зрения клинической прогрессии опухолевого процесса было также установлено, что сниженная экспрессия БК коррелировала с более поздними стадиями рака желудка [51].

Согласно данным литературы, влияние БК на онкогенез колоректального рака является доказанным и существенным. В работе J. Pan et al. (2011) показано значительное снижение экспрессии БК в 85% образцов колоректального рака. При применении деметилирующего агента — азануклеотида (например, 5-азациитидина и 5-аза-2'-дезоксцитидина) экспрессия БК восстанавливалась и вызывала апоптоз колоний клеток колоректального рака, а также арест S-фазы клеточного цикла [53].

При изучении экспрессии БК в тканевых образцах пациентов с колоректальным раком с использованием биоинформационных методов TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) было обнаружено снижение уровней мРНК БК во всех стадиях заболевания [54]. Анализ гена *KL* выявил гиперметилование промотора и 1-го экзона, что сопровождалось сниженной экспрессией БК в гистологических препаратах. Сверхэкспрессия либо добавление экзогенного БК или KL1 *in vitro* существен-

но ингибировали пролиферацию клеток колоректальной карциномы линий HCT116, HT29 и SW489.

Активность БК и KL1 исследовали также *in vivo* с использованием двух моделей, воспроизводящих развитие опухолей в нормальной среде толстой кишки иммунокомпетентных мышей. Обработка БК ингибировала образование полипов толстой кишки, вызванное канцерогеном азоксиметаном, а обработка KL1 замедляла рост имплантированной колоректальной опухоли. Исследователями этой же группы был обнаружен еще один примечательный путь воздействия БК на опухолевые клетки: экспрессия БК усиливает ответ развернутого белка (unfolded protein response, UPR), и это дополнительно подтверждается повышенными уровнями сплайсинга ХВР1 (фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, важных для правильного функционирования иммунной системы и клеточной реакции на стресс), GRP78 (глюкозо-регулируемый белок, который может либо контролировать UPR и макроаутофагию, либо активировать фосфатидилинозитол 3-киназу (PI3K)/АКТ, способствующих выживанию раковых клеток) и фосфорилированного eIF2 α (фактор инициации трансляции). Таким образом, группа Т. Arbel Rubinstein et al. (2019) впервые определяет UPR как путь, опосредующий активность БК при опухолях. Также эти данные предполагают, что введение экзогенного БК или KL1 может стать новой стратегией профилактики и лечения колоректального рака [54].

Кроме того, Y. Li et al. (2014) установили, что повышение экспрессии БК с помощью лентивирусного вектора вызвало уменьшение размеров опухоли *in vivo* в 29 трансплантационных опухолевых моделях. Увеличение уровня БК также способствовало ингибированию клеточной пролиферации и инвазивной активности в клетках колоректального рака *in vitro*. При этом наблюдалось снижение экспрессии p-IGF1R (phosphorylated-insulin growth factor I receptor), p-PI3K, p-АКТ, PCNA (proliferating-cell nuclear antigen) и MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) [55].

Эта же группа ученых получила интересные данные относительно уровня экспрессии и максимального стандартизированного значения поглощения БК при колоректальном раке, впервые показав связь белка с метаболизмом глюкозы в опухолевой ткани *in vitro* и *in vivo*. Так, было обнаружено, что пациенты с более низкой экспрессией БК имели более высокий F-FDG (-2deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose) захват на ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная (ПЭТ) и компьютерная (КТ) томография). Существенно высокий F-FDG коррелировал с более тяжелой клинической стадией заболевания ($p < 0,05$). Q. Li et al. (2018) показали, что повышенная экспрессия БК в раковых клетках линий HCT116 и SW48 снижает активность анаэробного гликолиза *in vitro* (эффект Варбурга), но активирует митохондриальное дыхание за счет ингибирования ERK/HIF1a (hypoxia inducible factor 1) пути, уменьшая при этом скорость пролиферации раковых клеток, их миграционную активность, кислотность опухолевой среды и увеличивая уровень потребления кислорода [56].

По мнению Y. Liu et al. (2019), важное место в прогрессировании колоректального рака отводится микро-среде, окружающей опухоль, чьи стромальные клетки интенсивно секретируют CCL2 (C-C motif ligand 2) цитокины, принадлежащие к семейству CC, стимулирующие прогрессию и инвазию опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* через сигнальный путь NF- κ B. Введение БК в сенильные стромальные клетки линии WI-38 (клеточная линия фибробластов человека), экспрессиру-

ющие CCL2, частично останавливало пролиферацию и инвазию клеток колоректального рака *in vitro*. Авторы показали, что *in vivo* рекомбинантный БК ингибировал рост опухоли, стимулированный стареющими фибробластами. При этом в них происходило подавление фосфорилирования NF-κB и уменьшение экспрессии и секреции CCL2. Данный механизм может стать новым перспективным терапевтическим направлением в лечении колоректального рака [57].

Относительно недавно было открыто, что БК играет значительную роль в печеночном онкогенезе, оказывая супрессивное влияние на злокачественные клетки печени и на ключевой для развития гепатокарцином Wnt/β-катенин-зависимый путь передачи сигнала, что обуславливает антиопухолевый эффект БК (см. рис. 2) [49, 50, 58].

Нельзя не отметить, что в 2013 г. L. Chen et al. представили другие, противоречащие данные, в соответствии с которыми БК активировал VEGFR2/PAK1-путь, способствуя прогрессии опухоли и ее метастазированию [59].

В 2016 г. X. Tang et al. опубликовали новые результаты об экспрессии БК в опухолевой ткани печени и в прилегающих здоровых тканях, а также о его влиянии на активность Wnt/β-катенин-зависимого пути [49]. В работе было изучено 52 гистологических образца злокачественных новообразований печени и 54 — из прилегающих здоровых тканей (клинические параметры были доступны по всем 52 случаям). С помощью иммуногистохимического анализа было обнаружено, что экспрессия Клото в опухоли была значительно снижена по сравнению со здоровыми тканями, а также статистически значимо обратно пропорционально коррелировала с клинической стадией и уровнем злокачественности. Экспрессия БК в клеточных культурах была выше в нормальных клетках печени линии L02, чем в культуре клеток гепатоцеллюлярной карциномы Hep G1, G2, SMMC-7721. Трансфекция плазмидой, кодирующей KL, в культуры опухолевых клеток линии Hep G2 вызвала повышение экспрессии БК, снижение пролиферации клеток на 43% и двукратную активацию апоптоза по сравнению с клетками контрольной группы. С помощью вестерн-блоттинга было также продемонстрировано ингибирование Wnt/β-катенин-зависимого пути при усиленной продукции БК, что подтвердилось снижением секреции β-катенина и угнетением его транслокации из цитоплазмы в ядро. Это, в свою очередь, уменьшало экспрессию c-myc и циклина D1 — мишени Wnt/β-катенин-зависимого пути. В то же время ингибирование БК в опухолевых клетках линии Hep G2 с использованием siRNA-kl характеризовалось усиленной их пролиферацией и активацией Wnt/β-катенин-зависимого пути.

Интерес специалистов вызвал эксперимент с введением растворимого рекомбинантного Клото непосредственно в опухолевую ткань *in vitro* и *in vivo* бестимусным (агеническим) мышам nude, которым предварительно внедрили клетки гепатокарциномы линии SMMC-7721. Результатом работы стала значительная редукция роста гепатомы (гепатокарциномы) пропорционально объему введенных доз. Эти же авторы обнаружили достоверное повышение концентрации эндогенного циркулирующего БК в плазме у 20 пациентов с вновь диагностированными гепатокарциномами по сравнению с контрольной группой [49].

Данный факт наводит нас на несколько важных вопросов, требующих изучения: во-первых, каков механизм повышения концентрации БК в крови при сниженной его экспрессии в самой опухоли и, во-вторых, почему высокие концентрации БК в крови не препятствуют развитию опухоли, в то время как при введении БК в опухолевую ткань

напрямую наблюдается ее регрессия. Одно из возможных объяснений этому — присутствие десмопластической стромы вокруг скоплений раковых клеток, что, как известно, способствует резистивности опухолей [60].

Одна из гипотез, объясняющая повышение уровня циркулирующего БК, может быть связана с его компенсаторным ускоренным «срезанием» металлопротеиназами с поверхности клеток здоровых органов и тканей наряду с изменением баланса экспрессии между полномерной и укороченной формами. В то же время нам не встретилось точных данных относительно корреляции плазменной концентрации секретируемого БК у пациентов с опухолевыми заболеваниями.

В отношении рака поджелудочной железы БК также демонстрирует свою роль как супрессор опухолевого роста. L. Abramovitz et al. (2011) с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов на 18 микропрепаратах рака поджелудочной железы показали, что экспрессия БК значительно снижалась в 83% (15/18) случаев по сравнению с нормальными здоровыми тканями ($p = 0,002$). В культурах раковых клеток поджелудочной железы — Colo357, MiaPaCa2 и Pac1 — эта группа ученых также определила присутствие гиперметилированных промоторов гена БК, что приводит к ингибированию его экспрессии. При трансфекции HA-tagged-klotho вектора в клетки линий Colo357, MiaPaCa2, Pac1, BON-1 и здоровые неопухолевые клетки линии НЕК-293 раковые колонии в культурах опухолевых клеток подавлялись, а здоровые клетки нормально пролиферировали. Растворимый БК, введенный в клеточные опухолевые культуры, также ингибировал независимый от прикрепления рост злокачественных клеток (anchorage-independent growth) и заметно сокращал размеры опухоли на ксенографтах. Более того, h-KL (человеческий БК с полной длиной) и h-KL1 (БК, содержащий домен KL1) были одинаково эффективны *in vitro*. В работе авторы показали ингибирующее влияние обеих форм БК на IGF- и bFGF-зависимые пути и их мишени (IRS1, АКТ, ERK1/2), хотя было найдено небольшое отличие в воздействии на степень фосфорилирования АКТ и ERK1/2. При введении h-KL1 наблюдался более низкий уровень фосфорилирования вышеприведенных киназ, чем при введении целого БК. h-KL1 не влиял на состояние АКТ и ERK1/2 в почках, в отличие от h-KL. В целом обе формы показали себя эффективными, но с точки зрения безопасности h-KL1 имеет несколько больше преимуществ [47].

В работах по изучению аденокарциномы панкреатического протока было показано, что экспрессия Клото в образцах опухолевой ткани была снижена и отрицательно коррелировала с высоким содержанием микро-РНК-504, а ее ингибирование привело к реэкспрессии БК в экспериментальной модели. Было также установлено, что экспрессия БК в аденокарциноме поджелудочной железы подавляется микро-РНК-199a, а повышение экспрессии приводит к ингибированию mTOR — одной из мишеней Akt1/2 и MEK/ERK пути в клетках линии Panc1 [78]. Таким образом, введение БК может быть потенциально новым терапевтическим подходом при аденокарциноме поджелудочной железы [61, 62].

Опухолевые процессы органов дыхательной системы и белок Клото

B. Chen et al. (2010) в своем исследовании, выполненном на клетках рака легких линии A549 (human lung

adenocarcinoma cell line), продемонстрировали, что экспрессия мембранного БК в них была значительно ниже по сравнению со здоровой легочной тканью ($p < 0,05$). При экспрессии трансмембранного и растворимого БК с использованием плазмидного вектора рост клеток значительно замедлялся, начинался апоптоз, снижалась инвазивная активность. Другая важная клиническая находка заключалась в том, что эффект БК зависел от дозы и/или концентрации его в клетке. Последнее может стать новым прогностическим маркером прогрессирования злокачественного новообразования [63].

Также обнаружено, что БК играет особую роль в регуляции Wnt/ β -катенин-зависимого сигнального пути, повышенная стимуляция которого, в соответствии со многими предыдущими работами, считается одним из основных и важных путей легочного канцерогенеза (см. рис. 2). С помощью вестерн-блоттинга было выявлено, что повышенная экспрессия БК в клетках линий аденокарциномы легких A549 и H1975 привела к существенному снижению активных форм β -катенина и экспрессии лиганда Wnt/ β -катенин-зависимого пути — Wnt3a, а также к ингибированию экспрессии генов-мишеней Wnt-пути — c-Мус, Циклин D1, что характеризуется замедлением ракового роста [64].

Позднее В. Chen et al. (2018) в своей другой работе продемонстрировали, что повышение экспрессии БК в стареющих легочных фибробластах играет положительную роль в супрессии роста и прогрессирования немелкоклеточного рака легких через его негативную регуляцию SASP (senescence-associated secretory phenotype) и подавление продукции и секреции IL-6 и IL-8 стареющими легочными фибробластами, что приводит к значительному угнетению роста раковых клеток, их мезенхимально-эпителиальной трансформации и инвазивной активности [65].

Замечена связь БК с мелкоклеточным раком легких и крупноклеточной нейроэндокринной карциномой легкого. J. Usuda et al. (2011) и В. Brominska et al. (2019), анализируя клинические данные и результаты, полученные ИГХ методом, продемонстрировали, что сохраненная экспрессия БК коррелирует с более высокой послеоперационной выживаемостью, снова указывая на то, что это может служить маркером благоприятного прогноза [66, 67]. В другой работе Т. Ibi et al. (2017) отмечают, что у пациентов с продвинутой стадией сквамозного рака легких экспрессия БК была обнаружена только в 13% случаев, в то время как при карциноме *in situ* выявлялась в 100% случаев [68].

Вместе с тем есть работы, в которых отсутствует значимая разница в концентрации растворимого БК в плазме пациентов с вновь диагностированным раком легких в сравнении с контрольной группой (45 и 43 пациента соответственно) [69]. Разноречивые данные диктуют необходимость более детального изучения и сопоставления результатов в соответствии с различными формами белка, стадиями и тяжестью опухолевых процессов.

Следует добавить, что применение БК вместе с химиотерапевтическими препаратами может считаться одним из перспективных направлений в лечении рака легких. Так, в экспериментах на клеточных линиях рака легкого человека (A549, H460, неустойчивых и устойчивых к цисплатину; SK-MES-1, резистентных к доцетакселу; SPC-A-1/DTX; SPC-A-1) Y. Wang et al. (2013) и Т. Chen et al. (2016) установили, что БК ослаблял резистентность к цисплатину. Эти же наблюдения были воспроизведены *in vivo* с использованием ксенографтов на бестимусных

мышях. Снижение устойчивости к химиотерапевтическому препарату достигалось благодаря ингибированию аутофагии, PI3k/Akt-пути и активации апоптоза [70, 71]. Данные результаты могли бы найти прямое приложение в исследовании новых подходов к химиотерапии.

Антиканцерогенный эффект белка Клото при опухолевых заболеваниях мочеполовой системы

Что касается рака яичников и БК, то данные остаются пока противоречивыми. L. Lu et al. (2008) изучили экспрессию общего и секретируемого БК, а также IGFs в тканях эпителиального рака яичников у 189 пациентов для выявления корреляции между уровнем БК и риском прогрессии заболевания. По данным авторов, экспрессия общего БК определялась у 73,5% пациентов. Было обнаружено, что его высокий уровень прямо пропорционально коррелировал с высоким риском прогрессии заболевания: секретируемый Клото, как показала данная работа, был ассоциирован с низким уровнем дифференцировки злокачественных клеток, большими размерами опухоли, активным метастазированием (отношение рисков = 1,97). В то же время наблюдалась повышенная экспрессия IGF-I, IGFBP-3, которая могла стимулировать ангиогенез и опухолевый рост [72].

При этом другие исследования обнаруживают антиканцерогенную активность БК при злокачественной опухоли яичников. I. Lojkin et al. (2015) в своей работе наблюдали снижение уровня мРНК БК в 16 из 19 клеточных культур эпителиального рака яичников. ИГХ-окрашивание подтвердило высокую экспрессию БК в здоровых тканях яичников и сниженную в клеточных культурах и гистологических препаратах эпителиального рака яичника. При этом сниженная экспрессия была также напрямую ассоциирована с положительным BRCA-статусом, что означает дефект генов *BRCA1* и *BRCA2* (гены, кодирующие белки, способные восстанавливать поврежденную ДНК) и предрасположенность к развитию некоторых видов рака. При лечении растворимым БК происходило снижение выживаемости раковых клеток, порога их чувствительности к цисплатину и экспрессии мезенхимальных онкомаркеров. Было обнаружено, что данные эффекты связаны с подавлением IGF-индуцированного ERK1/2 фосфорилирования и, вероятно, с ингибированием транскрипционной активности эстрогенных рецепторов [73].

Еще одна группа исследователей (Y. Yan et al., 2017) в своей работе продемонстрировала замедление прогрессии рака яичников при стимулировании экспрессии БК. Сравнение экспрессии БК у группы наблюдения (120 пациентов с раком яичников) и контроля выявило следующее: высокая экспрессия белка наблюдалась у группы контроля, и значительно более низкие показатели регистрировались у пациентов со злокачественными новообразованиями яичников ($p < 0,01$). В экспериментах *in vivo* введение рСМV6-Клото в опухоли, индуцированные имплантацией клеток аденокарциномы яичников A2780 мышам линии nude, вызывало выраженный антиканцерогенный эффект: наблюдалось уменьшение размеров опухолевых узлов и снижение пролиферации в группе рСМV6-Klotho по сравнению с контролем — рСМV6-вектор ($p < 0,01$). Было замечено, что низкая экспрессия БК коррелирует с высоким уровнем экспрессии мРНК IL-6 и его концентрацией

в плазме мышей фенотипа Клото—/—, что способствует опухолевой прогрессии [74].

Согласно литературным данным, рак шейки матки — самая частая причина смерти среди онкологических заболеваний пациенток репродуктивного возраста. Плоскоклеточный рак встречается в 80% инвазивных карцином шейки матки, а различные формы аденокарциномы составляют большую часть остальных опухолей. S. Aviel-Ronen et al. (2016) проанализировали экспрессию БК в когорте пациенток с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки и отметили ее более низкий уровень в опухолях по сравнению с окружающими нормальными тканями. Кроме того, при сравнительном анализе экспрессия БК в обоих типах опухолей более высокая была у пациенток с плоскоклеточным раком, чем с аденокарциномой [75].

Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, которые показали снижение концентрации мРНК, кодирующей БК, у нескольких клеточных линий рака шейки матки. Было выявлено гиперметилирование участков CpG в клеточных линиях, не экспрессирующих БК: CaSki (эпителиоидная карцинома шейки матки), SNU-17 и SNU-1299 (рак шейки матки) и в 41% (9 из 22) случаев инвазивной карциномы. Также было обнаружено, что деацетилирование гистонов является основным механизмом эпигенетического сайленсинга для БК в клеточной линии SiHa (рак шейки матки). Эктопическая экспрессия секреторируемой формы БК ингибировала Wnt-путь и антиклоногенную активность в клетках рака шейки матки линии CaSki, включая снижение уровней активного β -катенина, подавление генов-мишеней T-клеточного фактора/ β -катенина, таких как *c-MYC* и *CCND1* (*Cyclin D1*), и ингибирование роста опухолевых колоний. Также выявлено, что БК подавляет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), играющий важную роль в прогрессировании и метастазировании рака шейки матки [76, 77].

Участие БК в торможении роста злокачественных новообразований молочных желез было впервые исследовано I. Wolf et al. (2008) [78]. С помощью метода ИГХ они обнаружили, что существенно более низкая экспрессия БК наблюдается в тканях опухоли (ductal carcinoma, invasive carcinoma, carcinoma *in situ*), в то время как в здоровых тканях экспрессия сохраняется на высоком уровне. При изучении образцов опухолевой ткани было замечено, что уровень дифференцировки злокачественных клеток прямо пропорционально коррелирует с уровнем экспрессии БК и обратно пропорционально — с индексом пролиферации. Повышение экспрессии БК и введение растворимого БК понижают, в то время как уменьшение экспрессии повышает пролиферацию раковых клеток. Более того, высокое содержание БК подавляет активацию сигнального пути IGF-1 (insulin-like growth factor 1), задействованного в злокачественной трансформации лактоцитов, и в то же время активирует фактор транскрипции ССАТ/энхансер-связывающий белок β , который является ингибитором пролиферации раковых клеток. С помощью коиммунопреципитации было обнаружено взаимодействие между БК и IGF-1-рецептором, которое ведет к ингибированию последнего. Помимо угнетающего влияния на сигнальный путь IGF-1, БК участвует в модулировании эффекта β -FGF (fibroblast growth factor β)-зависимого сигнального пути, активируя его. При этом роль β -FGF и его пути в развитии рака молочной железы достаточно неоднозначны. По некоторым данным, этот лиганд ингибирует пролиферацию опухолевых клеток,

однако есть работы, которые противоречат таким результатам. Очевидно, вопрос требует более детальных исследований, особенно изучения взаимоотношения между β -FGF и БК, а также активации пути ERK1/2 при стимуляции FGFR. Одно из возможных объяснений наблюдаемых противоречий состоит в том, что активация ERK1/2 одновременно нивелируется модуляцией/активацией FOXO3a также через эффект БК [78–81].

I. Wolf et al. (2008) и T. Rubinek et al. (2012) одними из первых начали изучать механизм подавления экспрессии БК в опухолевых клетках на ранних стадиях рака молочных желез. Сниженная экспрессия БК, наблюдаемая при гиперплазии средней степени или атипичной гиперплазии протоков молочных желез, была объяснена метилированием и деацетилированием промоторного участка *KL*, которые коррелировали с низким уровнем мРНК БК в раковых клетках. Лечение рака молочных желез деметилирующим агентом 5-аза-2-дезоксцитидин повышало экспрессию БК в 150 раз. SANA (suberoylanilide bishydroxamide, ингибитор деацетилазы) восстанавливал деацетилированный участок НЗК9 в области промотора БК в раковых клетках. Таким образом, было высказано предположение, что метилирование и деацетилирование ДНК — основная причина ингибирования гена БК и, вполне возможно, является одним из ранних предвестников развития злокачественного заболевания [78, 82].

В другой работе H. Ligumsky et al. (2015) обнаружили, что повышение экспрессии KL1, но не KL2 ингибировало рост опухолевых клеток. KL1, введенный *in vivo*, значительно снижал прогрессирование опухоли на ксенографтах MDA-MB-231 у бестимусных мышей. Предполагается, что существует функциональная разница между доменами БК, что может найти свое применение в клинической медицине [83].

Помимо влияния на IGF-рецептор, БК может модулировать энергетический обмен раковых клеток. Выявлено, что БК стимулирует АМФК (аденозин монофосфат киназу) через активирование LKB1 (liver kinase B1, киназа печени B1), ингибируя рост и пролиферацию опухолевых клеток. БК также влияет на уровень эндоплазматического Ca^{2+} , его транспорт через SOC (store-operated Ca^{2+} -channels, депо-управляемые Ca^{2+} -каналы) и мембранный потенциал митохондрий в злокачественных клетках молочных желез, снижая вход ионов кальция в клетку и в эндоплазматический ретикулум (ЭР). Таким образом, показанная значимая роль БК в тонких метаболических процессах, обеспечивающих развитие опухолей, диктует необходимость его дальнейшего глубокого изучения [84].

Интерес вызывают еще одни данные, полученные группой I. Wolf et al. (2010). В своих работах исследователи рассмотрели взаимосвязь между генетическими факторами риска развития опухоли — BRCA1 и BRCA2 — и генетическими вариантами *KL*. Гетерозиготность варианта гена *KL-VS* у женщин (ashkenazi jewish women) — носителей BRCA1 была ассоциирована с увеличением риска развития рака молочных желез и яичников (отношение рисков — 1,40; 95%-й доверительный интервал — 1,08–1,83; $p = 0,01$). Эти данные означают, что присутствие *KL-VS* может указывать на высокую вероятность развития рака среди носителей мутаций BRCA1 [85].

Результаты многочисленных работ показали, что существует возможная корреляция между концентрацией БК в плазме и наличием опухоли, а также ее стадией. Например, предоперационная концентрация растворимого (циркулирующего) БК у 160 пациенток с ренальной карциномой ранней стадии была ниже, чем у пациен-

тов с более продвинутой стадией рака, и коррелировала с размером и клинической стадией злокачественного опухолевого процесса. При светлоклеточном раке почек общая выживаемость пациентов коррелировала с уровнем экспрессии БК в опухоли ($p < 0,001$): высокий уровень ассоциировался с более благоприятным прогнозом, чем низкий. Как повышение экспрессии БК, так и введение рекомбинантного белка в клетки опухоли тормозило ЭМП и подавляло экспрессию мезенхимальных маркеров (виментин, N-кадгерин). Инвазивная активность снижалась посредством подавления PI3K/AKT/pGSK-beta/SNAI 1-зависимого пути [86, 87].

Позже J.-H. Kim et al. (2016) описали, что опухолевые ткани пациентов со светлоклеточным раком почек характеризуются низкой экспрессией БК, высокой — IGF-1R по сравнению с прилегающими здоровыми тканями и коррелируют со степенью прогрессирования рака. Таким образом, более высокий уровень БК рассматривается авторами как положительный прогностический критерий. Повышение его содержания сопровождалось значительным подавлением роста колоний опухолевых клеток рака почек (ccRc, Sakil) и активации IGF-1-стимулированной Akt [88].

В случае уrogenитальной карциномы Y. Zhu et al. показали, что выживаемость пациентов с высокой экспрессией БК была значительно выше, чем с низкой. Отмечено, что он подавлял ЭМП, миграцию и инвазию почечно-клеточного рака [86]. ИГХ-исследования дают возможность предположить, что БК также способен супрессировать опухоль мочевого пузыря [89].

Антионкогенный эффект белка Клото при опухолях эктодермальной и мезенхимальной природы

Выявлено, что БК участвует в регулировании развития практически всех часто встречающихся злокачественных новообразований. Помимо вышеуказанных видов, он подавляет развитие липосарком, остеосарком, меланомы, мультиформной глиобластомы, Т-клеточной и диффузной В-крупноклеточной лимфом.

Во многих случаях показано, что причиной снижения уровня БК в опухолевой ткани является гиперметилирование промоторного участка этого гена, что подавляет его экспрессию. В этом свете примечательно, что опубликовано совсем мало исследований, посвященных изменению концентрации циркулирующего БК при солидных злокачественных опухолях. Особый интерес в данном контексте вызывают работы J. Pako et al. (2020) [69], X. Tang et al. (2016) [46], M. Gigante et al. (2015) [87], данные которых достаточно противоречивы. Так, например, работа J. Pako et al. не показала значимой разницы в плазменной концентрации БК у пациентов с раком и без, в то же время исследования X. Tang et al. и M. Gigante et al. продемонстрировали корреляцию между уровнем БК в плазме крови и наличием диагностированной опухоли [46, 69, 87]. Также примечательно, что во многих работах прямое введение рекомбинантного целого БК или только КЛ1-домена в солидные новообразования значительно ингибировало рост опухолей, что может стать новой возможностью их лечения [47, 49, 54, 57, 78, 83, 86, 90].

Показано, что рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) и его сигнальный путь часто гиперактивированы при липосаркомах. Группой V. Delcroix et al. (2018) [91] было вы-

явлено, что в низкодифференцированных липосаркомах экспрессия БК резко снижена, а содержание фосфорилированной ERK1/2 существенно повышено. При увеличении экспрессии БК отмечались значительное уменьшение фосфорилирования эффекторов IGF-1R-зависимого пути, подавление пролиферации опухолевых клеток, снижение резистивности к гемцитабину, тапсигаргину (ТГ), АВТ-737 (ингибитор bcl-2), а также рост индекса апоптоза и его маркеров. Помимо влияния на IGF-R-ERK1/2-путь, БК модулировал TRPC6 (transient receptor potential canonical), нарушая вход Ca^{2+} внутрь клетки и снижая цитозольные колебания концентрации Ca^{2+} . Это может быть непрямым свидетельством того, что БК модулирует эффект PI3K-сигнального пути независимо от активации AKT. Было показано, что БК усиливает утечку Ca^{2+} из ЭР через открытие TLC-каналов (translocon-protein complex Ca^{2+} channels). Это, возможно, ведет к более высокой чувствительности опухолевых клеток к препаратам, вызывающим стресс эндоплазматического ретикулума (гемцитабин, АВТ 737, ТГ), увеличивая вход Ca^{2+} в митохондрии и стимулируя апоптоз. Таким образом, применение стрессоров ЭР вместе с повышением экспрессии БК приводит к более выраженному подавлению опухолевого роста и апоптозу через воздействие на гомеостаз кальция в опухолевых клетках и на сигнальные пути IGF-1, ERK1/2, PI3K. В клиническом отношении, согласно доступным базам данных (GENT database), у пациентов с низкодифференцированной липосаркомой слабая экспрессия БК также ассоциирована с низкой выживаемостью [91, 92].

Исследователями показано, что трансфекция клеток остеосаркомы лентивирусным вектором, кодирующим БК, привела к уменьшению размера опухолевого ксенографта и пролиферативного индекса. При этом наблюдалось снижение доли PAS-положительных клеток (PAS-реакция (periodic acid — schiff), или Шик-реакция, для выявления гликогена в клетках), что свидетельствовало об уменьшении продукции гликогена и изменении клеточного метаболизма при повышенном уровне БК. Увеличенная экспрессия БК коррелировала с повышенным уровнем апоптоза клеток остеосаркомы и сниженной частотой метастазирования по сравнению с группой контроля [93].

При изучении влияния БК на меланому было замечено, что снижение его экспрессии ведет к повышенной активации Wnt/5a-зависимого пути, одного из главных сигнальных путей метастазирования опухоли и причины ее резистентности к химиотерапии. Рекомбинантный БК снижал активность данного сигнального пути в клеточных культурах, нарушал интернализацию Wnt/5a, ингибировал кальций-зависимую протеазу — кальпаин, что способствовало уменьшению расщепления филамина, подвижности клеток меланомы и клеточной инвазии [90].

Мультиформная глиобластома (МГ) является наиболее распространенным и летальным раком центральной нервной системы. Современные терапевтические стратегии, включая хирургию, химиотерапию и лучевую терапию, имеют ограниченный эффект в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов с глиобластомой. Медиана времени выживания от первоначального диагноза составляет 12–18 мес. Выявлено, что экспрессия БК значительно коррелирует с прогнозом МГ. Результаты, полученные при исследовании 22 человеческих образцов, показали, что клеточные линии МГ, обработанные растворимым БК, имели значительно

более низкую выживаемость и скорость пролиферации по сравнению с контрольными опухолевыми клетками. Исследователями показана корреляция экспрессии БК и метилирования его промотора с выживаемостью пациентов с МГ. Данные свидетельствуют о супрессорной роли БК в развитии опухоли [94].

T-клеточная и В-гигантоклеточная лимфомы, по данным авторов, демонстрировали сниженную экспрессию БК. При повышении его уровня было замечено ограничение активации таких онкогенных путей, как IGF-1R/ERK1/2, IGF-1R/АКТ, что вело к заметному снижению пролиферации злокачественных клеток и усилению их апоптоза [95, 96].

Основные работы, обсуждаемые в статье, с информацией о виде опухоли, исследованных клеточных линиях, уровне экспрессии БК, предполагаемых механизмах и выявленных эффектах нами представлены в сводной таблице (см. приложение).

Антиканцерогенный потенциал белка Клото

Изучение многофункционального БК представляет собой весьма перспективное направление в борьбе со злокачественными опухолями и другими возраст-ассоциированными заболеваниями. Однако на сегодняшний день не существует ни одного разработанного метода лечения с его использованием, который проходил бы клинические испытания. Это можно объяснить экономическими сложностями производства рекомбинантного БК, недостаточностью методов разработки генной терапии и знаний всех эффектов и фармакокинетики БК.

Хотя прямой терапии БК на сегодня нет, было замечено, что такие широко используемые препараты, как агонисты PPAR γ , витамин D, тестостерон, ресвератрол, иАПФ, блокаторы АТ1-рецепторов, статины, повышают исходный уровень БК *in vitro* и *in vivo* у экспериментальных животных. Однако у людей достоверного повышения уровня БК при использовании перечисленных препаратов не обнаружено. При постоянном присутствии факторов, подавляющих его экспрессию, или при полном отсутствии способности синтезировать БК, например, почками при тяжелой хронической почечной недостаточности подобные эффекты становятся нестабильными и краткосрочными. Таким образом, применение данных веществ для повышения уровня БК крайне ограничено [97].

В лабораторных условиях было использовано несколько методов, которые повышали экспрессию БК в тканях. К первому — генетическому — относится введение генетического материала, кодирующего БК, в клетки/органы-мишени или системно. Трансфекция *KL* приводила к значительному подавлению роста и распространения раковых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. В целом генная терапия, весьма вероятно, может стать одним из самых перспективных и успешных направлений будущего лечения злокачественных заболеваний [97].

Новые генные технологии с использованием аденовирусных векторов, в том числе и для переноса *KL*, весьма перспективны. Данный способ обладает большой эффективностью и удовлетворительной точностью доставки нужных генов, слабой патогенностью и высокой степенью безопасности, однако может индуцировать иммунный ответ [98, 99].

В подтверждение того, что генная терапия с использованием аденовирусных векторов способна изменить

множественные системные патогенетические пути, вовлеченные в развитие болезней, ассоциированных с возрастом, говорят следующие результаты. N. Davidsohn et al. (2019) перенесли три признанных гена антистарения, такие как a-Klotho, FGF21 и sTGF β R2 (soluble form of mouse transforming growth factor receptor 2), в организм мышей с четырьмя моделями возраст-ассоциированных заболеваний — диабет, ожирение, сердечная недостаточность, почечная недостаточность. Было обнаружено, что сочетанное использование двух векторов в одном препарате успешно лечило все четыре заболевания. Хотя авторы не использовали онкологические животные модели, тем не менее данные результаты доказывают, что эти гены влияют на разные пути старения и перспективны в отношении успешного лечения злокачественных новообразований как возраст-ассоциированного феномена [100].

Многообещающие результаты также наблюдались при использовании мини-кольцевых плазмид, кодирующих *KL*. Y.J. Shin et al. (2019) повысили экспрессию БК через введение их *in vivo*. Работа проводилась на мышах с патологией почек. Локальная экспрессия БК сохранялась более 30 дней, концентрация в крови — в течение 10 дней после одной инъекции. Терапевтический эффект выражался в снижении концентрации креатинина и уровня фиброза при ишемическом/реперфузионном синдроме и монолатеральном стенозе мочеточника. Хотя этот метод не рассматривался на опухолевых моделях, можно предположить, что стимулированная экспрессия БК с помощью мини-кольцевых плазмид может стать возможным и эффективным подходом к восстановлению эндогенной экспрессии БК. Положительными сторонами данного метода являются таргетность, отсутствие иммуногенности, легкость приготовления, стабильность репликации и экспрессии [101].

Деметилирование — еще один способ повысить экспрессию БК. Аберрантное ДНК-метилирование промоторов генов, участвующих в процессах клеточного старения и апоптоза, включая *KL*, наблюдается при множестве опухолей, и, как было отмечено выше, метилирование промотора *KL* — один из главных механизмов его ингибирования [96]. Деметилирование промотора *KL* с помощью 5-аза-2-дезоксцитидина в экспериментах *in vitro* и *in vivo* приводило к значительному повышению продукции БК [23, 82, 102]. Однако этот препарат не обладает селективностью.

Активация ТЕТ (ten-eleven translocation (TET) methylcytosine dioxygenases) сопровождается деметилированием промотора БК и повышает его экспрессию [103, 104]. Уровень метилирования зависит от баланса между процессами активации метилтрансфераз, диоксигеназ и их регулирования. Очевидно, процессы, регулирующие экспрессию и активность ТЕТ и DNMT3a и b, в частности фосфорилирование, могут быть мишенью для терапевтической интервенции. Повышения уровня БК можно достичь, подавляя метилирование его промотора ингибиторами ДНК метилтрансфераз или активируя ТЕТ, что может быть выполнено с использованием ингибиторов двух протеинкиназ — MEK и GSK3 [105].

Новые технологии с использованием CRISPR-Cas9 и метилцитозин диоксигеназы, как было показано экспериментально, успешно деметилируют CpG-островки промоторов различных генов-супрессоров, тем самым восстанавливая их функции. Таким образом, данный подход имеет высокий потенциал в лечении опухолей со сниженной экспрессией БК в результате метилированно-го промотора [106–108].

Относительно недавно были открыты небольшие молекулы, которые, вероятно, способны напрямую влиять на транскрипцию БК и тем самым индуцировать синтез эндогенной мРНК, ответственной за синтез БК. Дальнейшее изучение этих регуляторных частиц поможет открыть новые фармакологические пути повышения экспрессии БК [109].

Другим более доступным методом может быть введение рекомбинатного БК (рБК). Так, например, М.С. Ну et al. (2017) [110] использовали мини-насосы для введения БК интраперитонеально мышам с хронической почечной недостаточностью, что привело к заметному улучшению ее течения и снижению фиброобразования. Было замечено, что рБК достаточно эффективен и стабилен даже при смене мини-насосов с частотой только раз в месяц. Это означает, что создание формы его доставки с медленным высвобождением в виде имплантата или инъекции — вполне реальное будущее и в онкологии тоже [110, 111].

Возможность введения только одного из доменов БК также важна, так как это позволит более направленно влиять на конкретные механизмы. При этом сам вес молекулы домена значительно меньше, что выступает неоспоримым преимуществом перед рБК. Так, как показали L. Abramovitz et al. (2011), именно домен KL1 обладает достаточной противоопухолевой активностью, не вызывая при этом, в отличие от рБК, изменения уровня фосфата, кальция, глюкозы в плазме крови [47]. Следует отметить, что белковые молекулы меньшего размера быстрее выделяются почками, и поддержание их уровня в циркуляции может потребовать более частого введения, что уменьшает экономические преимущества от их использования по сравнению с полной формой.

Заключение

Таким образом, многофункциональный БК, помимо многих положительных эффектов, проявляет себя как универсальный супрессор опухолевого роста и злокачественной трансформации. Во многих видах опухолей наблюдается заметно сниженная экспрессия БК по сравнению со здоровыми окружающими тканями, часто ассоциированная с более неблагоприятным прогнозом. Очевидно, экспрессия БК может служить новым биомаркером прогноза опухолевых заболеваний.

В то же время стимуляция экспрессии БК ведет к значительному торможению опухолевого прогресса. Введение рБК или KL1 *in vitro* в клеточные культуры *in vivo* — интраперитонеально, локально или системно — также существенно снижает опухолевый рост, активирует апоптоз, нарушает миграцию злокачественных клеток и эпителиально-мезенхимальную трансформацию. Данные эффекты обусловлены воздействием БК на различные сигнальные пути онкогенеза, такие как Wnt/ β -катенин; IGF-1R/TGFB1/PI3K/Akt/SNAI-1, ERK1/2, FGFR, а также на TRPC6, UPR, влияя на стрессовый ответ ЭПР.

Таким образом, развитие лечебных методик, направленных на модуляцию уровня БК, может привести к прорыву в лечении опухолевых заболеваний.

В то же время остается еще ряд вопросов, которые не позволяют переводить исследования БК в формат клинических испытаний. Во-первых, химическая структура его лиганд-связывающего центра полностью не описана и точный противоопухолевый механизм воздействия недостаточно изучен. Наличие определенных рецепторов, связывающих БК, также на данный момент недостаточно четко описано. Активность его секреторируемой формы в контексте канцерогенеза требует более глубокого изучения.

Хотя на сегодняшний день считается, что домен KL1 обладает интегральной противоопухолевой активностью в сравнении с полным рекомбинантным БК и может стать более удобной формой лечения, уточнение функциональных отличий между различными доменами — необходимая задача фундаментальной науки. Говоря о рекомбинантном БК, терапия им может быть затруднена в связи с большой молекулярной массой и возможной нестабильностью молекулы, в то же время большая молекулярная масса тормозит почечную экскрецию белка и способствует его более длительной циркуляции, что имеет свои положительные последствия.

Экспериментальные работы по изучению БК, связанные с генными методиками, демонстрируют обнадеживающие результаты, однако не решены вопросы, связанные с дозой введения векторов, поддержанием уровня экспрессии, созданием нужной концентрации, контролем специфичных и системных эффектов.

Тем не менее число работ, показывающих положительное модулирующее влияние БК на течение и патогенетические пути канцерогенеза, постоянно растет. Применение препаратов БК может стать перспективным терапевтическим направлением в онкологии — области, которая остро нуждается в новых и эффективных методах лечения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. К.И. Нестерова — концепция и дизайн статьи, поисково-аналитическая работа, написание текста, редактирование; Е.Ю. Глинка — написание статьи, научное и техническое редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; В.Н. Перфилова — научное и техническое редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; А.А. Нестерова — техническое редактирование, оформление библиографического списка; К.Д. Капланов — редактирование, поисково-аналитическая работа. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45–51. doi: <https://doi.org/10.1038/36285>
2. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н., и др. Белок клото — универсальный регулятор физиологических процессов в организме // *Успехи физиологических наук*. — 2020. — Т. 51. —

- № 2. — С. 88–104. [Nesterova AA, Glinka EYu, Tyurenkov IN, et al. Universal Protein Klotho — Regulator of Physiological Processes in the Organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2020;51(2): 88–104. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0301179820020083>
3. Xie B, Chen J, Liu B, et al. Klotho acts as a tumor suppressor in cancers. *Pathol Oncol Res*. 2013;19(4):611–617. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-013-9663-8>
 4. GLOBOCAN 2021: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020.
 5. White MC, Holman DM, Boehm JE, et al. Age and cancer risk: A potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med*. 2014;46(3Suppl):S7–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>
 6. Berben L, Floris G, Wildiers H, et al. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1400. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13061400>
 7. Siametis A, Niotis G, Garinis GA. DNA Damage and the Aging Epigenome. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):961–967. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.10.006>
 8. Patel J, Baptiste BA, Kim E, et al. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. *Carcinogenesis*. 2020;41(12):1625–1634. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaa114>
 9. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(3):220–228. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm2858>
 10. Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: From gene to function in aging. *Endocr Rev*. 2015;36(2):174–193. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1079>
 11. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev*. 2009;8(1):43–51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2008.10.002>
 12. Tyurenkov IN, Perfilova VN, Nesterova AA, et al. Klotho Protein and Cardio-Vascular System. *Biochemistry (Mosc)*. 2021;86(2):132–145. doi: <https://doi.org/10.1134/S0006297921020024>
 13. Tohyama O, Imura A, Iwano A, et al. Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem*. 2004;279(11):9777–9784. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M312392200>
 14. Chen CD, Podvin S, Gillespie E, et al. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19796–19801. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0709805104>
 15. Lim K, Groen A, Molostvov G, et al. α -Klotho Expression in Human Tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1308–E1318. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1800>
 16. Lim K, Halim A, Lu T-S, et al. Klotho: A Major Shareholder in Vascular Aging Enterprises. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4637. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184637>
 17. Bian A, Neyra JA, Zhan M, et al. Klotho, stem cells, and aging. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1233–1243. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S84978>
 18. Turan K, Ata P. Effects of intra- and extracellular factors on anti-aging klotho gene expression. *Genet Mol Res*. 2011;10(3):2009–2023. doi: <https://doi.org/10.4238/vol10-3gmr1261>
 19. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242(3):626–630. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.8019>
 20. King GD, Rosene DL, Abraham CR. Promoter methylation and age-related downregulation of Klotho in rhesus monkey. *Age (Dordr)*. 2012;34(6):1405–1419. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9315-4>
 21. Azuma M, Koyama D, Kikuchi J, et al. Promoter methylation confers kidney-specific expression of the Klotho gene. *FASEB J*. 2012;26(10):4264–4274. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.12-211631>
 22. Young G-H, Wu V-C. KLOTHO methylation is linked to uremic toxins and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;81(7):611–612. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.461>
 23. Wang L, Wang X, Wang X, et al. Klotho is silenced through promoter hypermethylation in gastric cancer. *Am J Cancer Res*. 2011;1(1):111–119.
 24. Xu T-H, Liu M, Zhou XE, et al. Structure of nucleosome-bound DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B. *Nature*. 2020;586(7827):151–155. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2747-1>
 25. Zhang Z-M, Lu R, Wang P, et al. Structural basis for DNMT3A-mediated de novo DNA methylation. *Nature*. 2018;554(7692):387–391. doi: <https://doi.org/10.1038/nature25477>
 26. Pacaud R, Sery Q, Oliver L, et al. DNMT3L interacts with transcription factors to target DNMT3L/DNMT3B to specific DNA sequences: role of the DNMT3L/DNMT3B/p65-NF κ B complex in the (de-)methylation of TRAF1. *Biochimie*. 2014;104:36–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.05.005>
 27. Senyuk V, Premanand K, Xu P, et al. The oncoprotein EVI1 and the DNA methyltransferase Dnmt3 co-operate in binding and de novo methylation of target DNA. *PLoS One*. 2011;6(6):e20793. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020793>
 28. Tataranni T, Biondi G, Cariello M, et al. Rapamycin-induced hypophosphatemia and insulin resistance are associated with mTORC2 activation and Klotho expression. *Am J Transplant*. 2011;11(8):1656–1664. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03590.x>
 29. King GD, Chen C, Huang MM, et al. Identification of novel small molecules that elevate Klotho expression. *Biochem J*. 2012;441(1):453–461. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20101909>
 30. Mizuno I, Takahashi Y, Okimura Y, et al. Upregulation of the klotho gene expression by thyroid hormone and during adipose differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci*. 2001;68(26):2917–2923. doi: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01092-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01092-x)
 31. Mehi SJ, Maltare A, Abraham CR, et al. MicroRNA-339 and microRNA-556 regulate Klotho expression in vitro. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):141–149. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9555-6>
 32. Hawkins PG, Morris KV. RNA and transcriptional modulation of gene expression. *Cell Cycle*. 2008;7(5):602–607. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.7.5.5522>
 33. Yoon HE, Ghee JY, Piao S, et al. Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):800–813. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq537>
 34. Wolf G, Wenzel U, Burns KD, et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappaB through AT1 and AT2 receptors. *Kidney Int*. 2002;61(6):1986–1995. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00365.x>
 35. Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, et al. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol*. 2005;101(2):e67–e74. doi: <https://doi.org/10.1159/000086500>
 36. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor-kB. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):319–324. doi: <https://doi.org/10.1159/000324885>
 37. Saito K, Ishizaka N, Mitani H, et al. Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced downregulation of klotho, an anti-ageing gene, in rat. *FEBS Lett*. 2003;551(1–3):58–62. doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00894-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00894-9)
 38. Behera R, Kaur A, Webster MR, et al. Inhibition of Age-Related Therapy Resistance in Melanoma by Rosiglitazone-Mediated Induction of Klotho. *Clin Cancer Res*. 2017;23(12):3181–3190. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0201>
 39. Ewendt F, Feger M, Föller M. Role of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and α Klotho in Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8:601006. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.601006>
 40. Zhou Q, Lin S, Tang R, et al. Role of Fosinopril and Valsartan on Klotho Gene Expression Induced by Angiotensin II in Rat Renal Tubular Epithelial Cells. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(3):186–192. doi: <https://doi.org/10.1159/000316703>

41. Tang R, Zhou Q-L, Ao X, et al. Fosinopril and losartan regulate klotho gene and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase expression in kidneys of spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(5):350–357. doi: <https://doi.org/10.1159/000326806>
42. Mencke R, Harms G, Moser J, et al. Human alternative Klotho mRNA is a nonsense-mediated mRNA decay target inefficiently spliced in renal disease. *JCI Insight.* 2017;2(20):e94375. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94375>
43. Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature.* 2018;553(7689):461–466. doi: <https://doi.org/10.1038/nature25451>
44. Xie B, Zhou J, Shu G, et al. Restoration of klotho gene expression induces apoptosis and autophagy in gastric cancer cells: tumor suppressive role of klotho in gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-18>
45. Qu Y, Dang S, Hou P. Gene methylation in gastric cancer. *Clin Chim Acta.* 2013;424:53–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.05.002>
46. Tang X, Fan Z, Wang Y, et al. Expression of klotho and β -catenin in esophageal squamous cell carcinoma, and their clinicopathological and prognostic significance. *Dis Esophagus.* 2016;29(3):207–214. doi: <https://doi.org/10.1111/dote.12289>
47. Abramovitz L, Rubinek T, Ligumsky H, et al. KL1 internal repeat mediates klotho tumor suppressor activities and inhibits bFGF and IGF-I signaling in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(13):4254–4266. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2749>
48. Arbel Rubinstein T, Reuveni I, Hesin A, et al. A transgenic model reveals the role of Klotho in pancreatic cancer development and paves the way for new Klotho-based Therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6297. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13246297>
49. Tang X, Wang Y, Fan Z, et al. Klotho: a tumor suppressor and modulator of the Wnt/ β -catenin pathway in human hepatocellular carcinoma. *Lab Invest.* 2016;96(2):197–205. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest>
50. Sun H, Gao Y, Lu K, et al. Overexpression of Klotho suppresses liver cancer progression and induces cell apoptosis by negatively regulating wnt/ β -catenin signaling pathway. *World J Surg Oncol.* 2015;13:307. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0717-0>
51. He X-J, Ma Y-Y, Yu S, et al. Up-regulated miR-199a-5p in gastric cancer functions as an oncogene and targets klotho. *BMC Cancer.* 2014;14:218. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-218>
52. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(9):2999–3004. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0307323101>
53. Pan J, Zhong J, Gan LH, et al. Klotho, an anti-senescence related gene, is frequently inactivated through promoter hypermethylation in colorectal cancer. *Tumour Biol.* 2011;32(4):729–735. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0174-5>
54. Arbel Rubinstein T, Shahmoon S, Zigmund E, et al. Klotho suppresses colorectal cancer through modulation of the unfolded protein response. *Oncogene.* 2019;38(6):794–807. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0489-4>
55. Li X-X, Huang L-Y, Peng J-J, et al. Klotho suppresses growth and invasion of colon cancer cells through inhibition of IGF1R-mediated PI3K/AKT pathway. *Int J Oncol.* 2014;45(2):611–618. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2430>
56. Li Q, Li Y, Liang L, et al. Klotho negatively regulated aerobic glycolysis in colorectal cancer via ERK/HIF1 α axis. *Cell Commun Signal.* 2018;16(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0241-2>
57. Liu Y, Pan J, Pan X, et al. Klotho-mediated targeting of CCL2 suppresses the induction of colorectal cancer progression by stromal cell senescent microenvironments. *Mol Oncol.* 2019;13(11):2460–2475. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12577>
58. Shu G, Xie B, Ren F, et al. Restoration of klotho expression induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Oncol (Dordr).* 2013;36(2):121–129. doi: <https://doi.org/10.1007/s13402-012-0118-0>
59. Chen L, Liu H, Liu J, et al. Klotho endows hepatoma cells with resistance to anoikis via VEGFR2/PAK1 activation in hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(3):e58413. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058413>
60. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, et al. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2013;144(3):512–527. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.002>
61. Jiang B, Gu Y, Chen Y. Identification of novel predictive markers for the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Invest.* 2014;32(6):218–225. doi: <https://doi.org/10.3109/07357907.2014.905586>
62. Zhang G, Zhai N, Zhang X. Alkannin represses growth of pancreatic cancer cells based on the down regulation of miR-199a. *Biofactors.* 2020;46(5):849–859. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1613>
63. Chen B, Wang X, Zhao W, et al. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-99>
64. Chen B, Ma X, Liu Sh, et al. Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner. *Cancer Biol Ther.* 2012;13(12):1221–1228. doi: <https://doi.org/10.4161/cbt.21420>
65. Chen B, Liang Y, Chen L, et al. Overexpression of Klotho Inhibits HELF Fibroblasts SASP-related Protumoral Effects on Non-small Cell Lung Cancer Cells. *J Cancer.* 2018;9(7):1248–1258. doi: <https://doi.org/10.7150/jca.23967>
66. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al. Klotho predicts good clinical outcome in patients with limited-disease small cell lung cancer who received surgery. *Lung Cancer.* 2011;74(2):332–337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.03.004>
67. Brominska B, Gabryel P, Jarmołowska-Jurczyszyn D, et al. Klotho expression and nodal involvement as predictive factors for large cell lung carcinoma. *Arch Med Sci.* 2019;15(4):1010–1016. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.75889>
68. Ibi T, Usuda J, Inoue T, et al. Klotho expression is correlated to molecules associated with epithelial-mesenchymal transition in lung squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2017;14(5):5526–5532. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6862>
69. Pako J, Bikov A, Barta I, et al. Assessment of the circulating klotho protein in lung cancer patients. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):233–238. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0441-5>
70. Wang Y, Chen L, Huang G, et al. Klotho sensitizes human lung cancer cell line to cisplatin via PI3k/Akt pathway. *PLoS One.* 2013;8(2):e57391. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057391>
71. Chen T, Ren H, Thakur A, et al. Decreased Level of Klotho Contributes to Drug Resistance in Lung Cancer Cells: Involving in Klotho-Mediated Cell Autophagy. *DNA Cell Biol.* 2016;35(12):751–757. doi: <https://doi.org/10.1089/dna.2016.3437>
72. Lu L, Katsaros D, Wiley A, et al. Klotho expression in epithelial ovarian cancer and its association with insulin-like growth factors and disease progression. *Cancer Invest.* 2008;26(2):185–192. doi: <https://doi.org/10.1080/07357900701638343>
73. Lojkin I, Rubinek T, Orsulic S, et al. Reduced expression and growth inhibitory activity of the aging suppressor klotho in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2015;362(2):149–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.035>
74. Yan Y, Wang Y, Xiong Y, et al. Reduced Klotho expression contributes to poor survival rates in human patients with ovarian cancer, and overexpression of Klotho inhibits the progression of ovarian cancer partly via the inhibition of systemic inflammation in nude mice. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):1777–1785. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6172>
75. Aviel-Ronen S, Rubinek T, Zadok O, et al. Klotho expression in cervical cancer: differential expression in adenocarcinoma

- and squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol*. 2016;69(1):53–57. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202929>
76. Lee J, Jeong D-J, Kim J, et al. The anti-aging gene KLOTHO is a novel target for epigenetic silencing in human cervical carcinoma. *Mol Cancer*. 2010;9:109. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-109>
 77. Qureshi R, Arora H, Rizvi MA. EMT in cervical cancer: Its role in tumour progression and response to therapy. *Cancer Lett*. 2015;356(2 Pt B):321–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.09.021>
 78. Wolf I, Levanon-Cohen S, Bose S, et al. Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. *Oncogene*. 2008;27(56):7094–7105. doi: [10.1038/onc.2008.292](https://doi.org/10.1038/onc.2008.292)
 79. Fenig E, Szyper-Kravitz M, Yerushalmi R, et al. Basic fibroblast growth factor mediated growth inhibition in breast cancer cells is independent of ras signaling pathway. *Oncol Rep*. 2002;9(4):875–877.
 80. Korah RM, Sysounthone V, Golowa Y, et al. Basic fibroblast growth factor confers a less malignant phenotype in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Cancer Res*. 2000;60(3):733–740.
 81. Lim SW, Jin L, Luo K, et al. Klotho enhances FoxO₃-mediated manganese superoxide dismutase expression by negatively regulating PI₃K/AKT pathway during tacrolimus-induced oxidative stress. *Cell Death Dis*. 2017;8(8):e2972. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.365>
 82. Rubinek T, Shulman M, Israeli S, et al. Epigenetic silencing of the tumor suppressor klotho in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(2):649–657. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1824-4>
 83. Ligumsky H, Rubinek T, Merenbakh-Lamin K, et al. Tumor Suppressor Activity of Klotho in Breast Cancer Is Revealed by Structure-Function Analysis. *Mol Cancer Res*. 2015;13(10):1398–1407. doi: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-15-0141>
 84. Shmulevich R, Nissim TB, Wolf I, et al. Klotho rewires cellular metabolism of breast cancer cells through alteration of calcium shuttling and mitochondrial activity. *Oncogene*. 2020;39(24):4636–4649. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1313-5>
 85. Wolf I, Laitman Y, Rubinek T, et al. Functional variant of KLOTHO: a breast cancer risk modifier among BRCA1 mutation carriers of Ashkenazi origin. *Oncogene*. 2010;29(1):26–33. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2009.301>
 86. Zhu Y, Xu L, Zhang J, et al. Klotho suppresses tumor progression via inhibiting PI3K/Akt/GSK3β/Snail signaling in renal cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2013;104(6):663–671. doi: <https://doi.org/10.1111/cas.12134>
 87. Gigante M, Lucarelli G, Divella C, et al. Soluble Serum αKlotho Is a Potential Predictive Marker of Disease Progression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1917. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001917>
 88. Kim J-H, Hwang K-H, Lkhagvadorj S, et al. Klotho plays a critical role in clear cell renal cell carcinoma progression and clinical outcome. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016;20(3):297–304. doi: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2016.20.3.297>
 89. Hori S, Miyake M, Onishi S, et al. Clinical significance of α and βKlotho in urothelial carcinoma of the bladder. *Oncol Rep*. 2016;36(4):2117–2125. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2016.5053>
 90. Camilli TC, Xu M, O'Connell MP, et al. Loss of Klotho during melanoma progression leads to increased filamin cleavage, increased Wnt5A expression, and enhanced melanoma cell motility. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(1):175–186. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00792.x>
 91. Delcroix V, Mauduit O, Tessier N, et al. The Role of the Anti-Aging Protein Klotho in IGF-1 Signaling and Reticular Calcium Leak: Impact on the Chemosensitivity of Differentiated Liposarcomas. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):439. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10110439>
 92. Shen B, Kwan H-Y, Ma X, et al. cAMP activates TRPC6 channels via the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (PKB)-mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)-ERK1/2 signaling pathway. *J Biol Chem*. 2011;286(22):19439–19445. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.210294>
 93. Li Y, Xiao H-J, Xue F. Overexpression of klotho suppresses growth and pulmonary metastasis of osteosarcoma *in vivo*. *Genet Mol Biol*. 2020;43(2):e20190229. doi: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2019-0229>
 94. Peshes-Yeloz N, Ungar L, Wohl A, et al. Role of Klotho Protein in Tumor Genesis, Cancer Progression, and Prognosis in Patients with High-Grade Glioma. *World Neurosurg*. 2019;130:e324–e332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.082>
 95. Zhou X, Fang X, Jiang Y, et al. Klotho, an anti-aging gene, acts as a tumor suppressor and inhibitor of IGF-1R signaling in diffuse large B cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0391-5>
 96. Zhou X, Zhang Y, Li Y, et al. Klotho suppresses tumor progression via inhibiting IGF-1R signaling in Tcell lymphoma. *Oncol Rep*. 2017;38(2):967–974. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5744>
 97. Neyra JA, Hu MC. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.017>
 98. Santiago-Ortiz JL, Schaffer DV. Adeno-associated virus (AAV) vectors in cancer gene therapy. *J Control Release*. 2016;240:287–301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.001>
 99. Kotterman MA, Schaffer DV. Engineering adeno-associated viruses for clinical gene therapy. *Nat Rev Genet*. 2014;15(7):445–451. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg3742>
 100. Davidsohn N, Pezone M, Vernet A, et al. A single combination gene therapy treats multiple age-related diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(47):23505–23511. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1910073116>
 101. Shin YJ, Luo K, Quan Y, et al. Therapeutic challenge of minicircle vector encoding klotho in animal model. *Am J Nephrol*. 2019;49:413–423. doi: <https://doi.org/10.1159/000499863>
 102. Seo M, Kim MS, Jang A, et al. Epigenetic suppression of the anti-aging gene KLOTHO in human prostate cancer cell lines. *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2017;21(4):223–232. doi: <https://doi.org/10.1080/19768354.2017.1336112>
 103. Scourzic L, Mouly E, Bernard OA. TET proteins and the control of cytosine demethylation in cancer. *Genome Med*. 2015;7(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0134-6>
 104. Gu Y, Chen J, Zhang H, et al. Hydrogen sulfide attenuates renal fibrosis by inducing TET-dependent DNA demethylation on Klotho promoter. *FASEB J*. 2020;34(9):11474–11487. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201902957RR>
 105. Bauer C, Göbel K, Nagaraj N, et al. Phosphorylation of TET proteins is regulated via O-GlcNAcylation by the O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT). *J Biol Chem*. 2015 Feb 20;290(8):4801–4812. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.605881>
 106. Taghbalout A, Du M, Jillette N, et al. Enhanced CRISPR-based DNA demethylation by Casilio-ME-mediated RNA-guided coupling of methylcytosine oxidation and DNA repair pathways. *Nat Commun*. 2019;10(1):4296. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12339-7>
 107. Liu XS, Wu H, Ji X, et al. Editing DNA Methylation in the Mammalian Genome. *Cell*. 2016;167(1):233–247.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.056>
 108. Xu X, Tao Y, Gao X, et al. A CRISPR-based approach for targeted DNA demethylation. *Cell Discov*. 2016;2:16009. doi: <https://doi.org/10.1038/celldisc.2016.9>
 109. King GD, Chen C, Huang MM, et al. Identification of novel small molecules that elevate Klotho expression. *Biochem J*. 2012;441(1):453–461. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20101909>
 110. Hu MC, Shi M, Gillings N, et al. Recombinant α-Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2017;91(5):1104–1114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.034>

111. Mencke R, Olauson H, Hillebrands JL. Effects of Klotho on fibrosis and cancer: A renal focus on mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;121:85–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.009>
112. Chen B, Zhao H, Li M, et al. SHANK1 facilitates non-small cell lung cancer processes through modulating the ubiquitination of Klotho by interacting with MDM2. *Cell Death Dis.* 2022;13(4):403. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04860-3>
113. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al. Klotho is a novel biomarker for good survival in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2011;72(3):355–359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.10.008>
114. Dehghani M, Brobey RK, Wang Y, et al. Klotho inhibits EGF-induced cell migration in Caki-1 cells through inactivation of EGFR and p38 MAPK signaling pathways. *Oncotarget.* 2018;9(42):26737–26750. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25481>
115. Abolghasemi M, Yousefi T, Maniati M, et al. The interplay of Klotho with signaling pathway and microRNAs in cancers. *J Cell Biochem.* 2019;120(9):14306–14317. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.29022>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нестерова Алла Анатольевна, к.м.н., доцент [*Alla A. Nesterova*, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1 [address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia]; e-mail: aanesterova2013@gmail.com, SPIN-код: 5640-5539, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7249-3906>

Нестерова Кристина Игоревна, врач-терапевт, резидент программы «Внутренние болезни» [*Kristina I. Nesterova*, MD, Medical Resident, Internal Medicine PGY-1]; e-mail: kristinachka2013@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6377-7552>

Глинка Елена Юрьевна, исследователь [*Yelena Yu. Glinka*, Researcher]; e-mail: glinka51@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0187-2559>

Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор [*Valentina N. Perfilova*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: vnperfilova@mail.ru, SPIN-код: 3291-9904, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>

Капланов Камил Даниялович, к.м.н. [*Kamil D. Kaplanov*, MD, PhD]; e-mail: kamil.kaplanov75@gmail.com, SPIN-код: 5051-9022, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

38

Приложение

Механизмы противоопухолевого действия белка Клото

Место опухоли	Тип опухоли	Экспрессия БК в опухоли	Механизм снижения экспрессии	Эффект воздействия БК в опухолях
Печень	Печеночно-клеточный рак [49]. Клетки линий: HepG1; Hep G2; SMMC-7721, L02 (клетки сравнения – здоровые гепатоциты плода)	52 гистологических образца тканей опухоли; 54 гистологических образцов здоровой ткани. Экспрессия БК в 61,5% клеток ткани опухоли против 98% клеток, экспрессирующих БК в здоровой ткани ($p < 0,05$). Экспрессия БК была статистически выше в клетках линии L02, чем в клетках линий HepG1; HepG2; SMMC-7721	Эпигенетическое ингибирование через гиперметиллирование снижает синтез БК	Ингибирование Wnt/ β -catenin пути; активация апоптоза и аутофагии
Молочная железа	Рак молочной железы [78]. Клетки линий MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-436, SK-BR-3, T-47D и BT-474, MCF-12A (клетки сравнения)	58 образцов инвазивного протокового рака; 47 образцов протокового рака <i>in situ</i> ; 11 образцов нормальной ткани молочных желез. Экспрессия БК в 90% клеток здоровой ткани (линия L02), в 17% клеток при раке <i>in situ</i> , в 22% клеток инвазивного протокового рака. Высокая экспрессия БК в нормальных клетках молочной железы линии MCF-12A а также в высокодифференцированных MCF-7 клетках по сравнению с клетками линий MDA-MB-231, MDA-MB-436, SK-BR-3, T-47D и BT-474	Гиперметиллирование промоторов ДНК БК, деацилирование гистонов	Ингибирование IGF-1-R, активация сигнального пути через FGF; дефосфорилирование IRS-1, AKT1, GSK3 β , ERK-1 и ERK-2; активация факторов транскрипции CCAAT/(C/EBP) а и b

Приложение. Продолжение

Место опухоли	Тип опухоли	Экспрессия БК в опухоли	Механизм снижения экспрессии	Эффект воздействия БК в опухолях
Молочная железа	Протоковый рак молочных желез [82]. Клетки линий MCF-7 и MDA-MB-231	39 образцов здоровой ткани; 2 образца с гиперплазией легкой степени; 18 образцов с гиперплазией средней степени; 3 образца с атипичной гиперплазией протоков. Экспрессия БК была снижена в 33% образцов с атипичной гиперплазией протоков и в образцах со средней степенью гиперплазии	Гиперметилирование промотора <i>KL</i> на 33% в CpG-островках; деацитилирование лизиновых остатков гистонов в промоторных регионах <i>KL</i>	Данная информация не указана
Поджелудочная железа	Аденокарцинома поджелудочной железы [47]. <i>Клеточные линии</i> Panc1, Mia-PaCa2, Colo357	5 образцов здоровой ткани продемонстрировали высокую экспрессию БК в экзокринных протоках, сниженную экспрессию в островковых клетках и отсутствие экспрессии в стромальной ткани. Отсутствие экспрессии БК и существенно сниженная экспрессия БК выявлена в 83% (в 15 из 18) образцов ткани. <i>аденокарциномы</i> . Сниженная экспрессия иРНК БК в 80% (в 4 из 5) образцов аденокарциномы по сравнению с парной прилегающей здоровой тканью, где снижение иРНК БК не отмечалось	Гиперметилирование промоторов <i>KL</i> ; ингибирование синтеза БК через воздействие микро-РНК199а	Ингибирование IGF- и bFGF-зависимых путей и их мишеней (IRS1, АКТ, ERK1/2)
	Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (АППЖ) [61]	164 образца ткани с АППЖ — отсутствие ИГХ окрашивания на БК в 123 (75%) образцах. Отсутствие БК в 3,4% всех образцов здоровой прилегающей ткани. Существенно сниженная экспрессия иРНК БК в АППЖ (RQ = 1,536 ± 0,650; <i>p</i> < 0,001) по сравнению с здоровой тканью (RQ = 13,564 ± 2,726; <i>p</i> < 0,001)	Из 83 образцов АППЖ — 59,3% с полным метилированием промоторов <i>KL</i> , 10% — с частичным метилированием, 31% — без метилирования	Ингибирование фосфорилирования IGF1R
Желудок	Аденокарцинома желудка [23]	Экспрессия БК была значительно снижена в 22 образцах аденокарциномы желудка по сравнению с 22 образцами здоровой прилегающей ткани	Метилирование промоторов <i>KL</i> (46% в образцах опухолевой ткани), отсутствие метилирования в здоровой ткани, нарушение трансляции БК через связывание микро-РНК-199а-5p с иРНК БК	Ингибирование IGF-1/ PI3K/Akt1/mTOR сигнального пути; активация апоптоза и повышение экспрессии p21
Пищевод	<i>Сквамозно-клеточный</i> рак пищевода (СКРП) (стадии I–IV) [46]	148 образцов здоровой ткани — экспрессия БК в 74 (50,0%) образцах. 160 образцов СКРП — экспрессия БК в 48 (30,0%) образцах опухолевой ткани	Данная информация в работе не указана	Ингибирование WNT β-catenin-пути

Приложение. Продолжение

Место опухоли	Тип опухоли	Экспрессия БК в опухоли	Механизм снижения экспрессии	Эффект воздействия БК в опухолях
Кишечник	Колоректальный рак (аденокарцинома) [55]	Уровень экспрессии <i>KL</i> был значительно снижен в раковых тканях по сравнению с таковым в соседних неопухолевых тканях (60,3% против 77,9%; $p = 0,022$)	Гиперметилирование CpG-островков	Ингибирование GF1R/P13K/АКТ сигнального пути
	Колоректальный рак (аденокарцинома) [54]	676 образцов опухолевой ткани из The Cancer Genome Atlas (TCGA) показали сниженную экспрессию иРНК БК во всех стадиях рака	Гиперметилирование CpG-островков	Ингибирование Wnt/ β -catenin пути; активация UPR-ассоциированных генов СНОР, оказывающих ингибирующее воздействие на рост опухолевых клеток в присутствии БК
Легкие	Немелкоклеточный рак легкого [64]. Клеточная линия А549 (аденокарцинома легких)	Низкая экспрессия иРНК БК в опухолевых клетках по сравнению со здоровой тканью	Данная информация в работе не указана	Ингибирование insulin/IGF-1R пути
	Немелкоклеточный рак легкого [112]	4 (20%) из 5 образцов немелкоклеточного рака легкого демонстрировали существенное снижение экспрессии БК по сравнению со 100%-й экспрессией в образцах здоровой ткани	SHANK1 способствует деградации БК через взаимодействие БК с MDM2. Из 6 образцов немелкоклеточного рака легкого 4 образца показали низкую экспрессию БК, но высокую экспрессию SHANK; 2 других образца показали низкую экспрессию SHANK1, но высокую экспрессию БК	Ингибирование активации Wnt- β -catenin-пути; ингибирование интернализации Wnt3a
	Сквамно-клеточная карцинома легких [66]	30 образцов опухолевой ткани от 30 пациентов, из них: 8 образцов — стадия IA; 7 образцов — стадия IB; 4 — стадия IIA; 3 — стадия IIB; 3 — стадия IIIA; 4 — стадия IIIB; 1 — стадия IV. 60% из 30 пациентов/образцов демонстрировали положительную экспрессию БК, что было ассоциировано с более благоприятным клиническим прогнозом независимо от проведенной химиотерапии (коэффициент риска = 0,088; 95%-й доверительный интервал: 0,019–0,409; $p = 0,002$)	Данная информация в работе не указана	Данная информация в работе не указана

Приложение. Продолжение

Место опухоли	Тип опухоли	Экспрессия БК в опухоли	Механизм снижения экспрессии	Эффект воздействия БК в опухолях
Легкие	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома [113]	30 пациентов/30 образцов опухолевой ткани, из них: 2 (6,7%) пациента с IA стадией, 12 (40%) — со стадией IB, 3 (10%) — со стадией IIA, 3 (10%) — со стадией IIB, 4 (13,3%) — со стадией IIIA, 5 (16,6%) — со стадией IIIB и 1 (3,3%) — со стадией IV. 10 пациентов (33,3%) сохранили экспрессию БК, 20 пациентов (66,7%) продемонстрировали ее значительное снижение или отсутствие. Уровень экспрессии БК прямо пропорционально коррелировал с выживаемостью оперированных пациентов. Уровень экспрессии БК выступил независимым прогностическим фактором при многомерном анализе (отношение рисков = 4,92; 95%-й доверительный интервал: 1,04–23,24; $p = 0,044$)	Данная информация в работе не указана	Данная информация в работе не указана
	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, атипичный и типичный карциноид [67]	Всего было исследовано 48 пациентов/тканевых образцов опухолевой ткани. 36 (75%) имели положительное ИГХ окрашивание на БК, 12 (25%) пациентов были БК-отрицательными. Отдаленные результаты наблюдения: среди БК-отрицательных пациентов в живых осталось 2, умерло — 10. Продолжительность выживания была значительно выше в БК-положительных случаях ($p = 0,024$). Экспрессия БК выступила независимым прогностическим фактором	Данная информация в работе не указана	Ингибирование сигнальных путей IGF, FGF, Wnt
	Плоскоклеточная (сквамозноклеточная) карцинома легких [68]. Клеточная линия SQ5	Всего 40 пациентов/образцов опухолевой ткани, из них: 10 пациентов с ранней стадией заболевания — экспрессия БК в 100%; 30 пациентов с инвазивной формой — экспрессия БК наблюдалась только у 4 пациентов (13%)	Данная информация в работе не указана	БК регулирует белки, связанные с эпителиально-мезенхимальным переходом <i>in vitro</i> . Показано, что БК ингибирует экспрессию N-кадгерина, являющегося мезенхимальным маркером; ингибирование сигнальных путей IGF-1, Wnt, TGF- β 1
Яичники	Эпителиальный рак яичников [72]	Всего 189 пациентов. 73,5% пациентов продемонстрировали экспрессию общего БК (секретируемого и мембранного); экспрессия секретируемого БК была выявлена в 70% образцов опухолевой ткани	Данная информация в работе не указана	Уровень секретируемого БК коррелирует с повышенной экспрессией IGF-I (A, B), IGFBP-3 ($r = 0,21$, $p = 0,034$; $r = 0,28$, $p = 0,004$; $r = 0,34$, $p < 0,001$, соответственно)

Приложение. Продолжение

Место опухоли	Тип опухоли	Экспрессия БК в опухоли	Механизм снижения экспрессии	Эффект воздействия БК в опухолях
Яичники	Эпителиальный рак яичников [73]. Клеточные линии: CSOC882, CaOV3, TOV 21G, OV 2008, 3A, UWB1-289VECTOR, UWB1-289BRCA1, CaOV-4, A2780, SKOV-3, OVCA432, OVCAR-3, OVKAP-5, TOV 112D, OB-90, CSOC 1031, EC2, ПА1, OVKAP-8	Значительно сниженная экспрессия иРНК БК в 16 из 19 клеточных линий эпителиального рака яичников. Опухолевые тканевые образцы: 89% всех опухолей имели степень 3 и 81% — стадию III. Среди них: эпителиальная карцинома яичников — 176 образцов, первичная перитонеальная карцинома — 55, аденокарцинома маточных труб — 10, BRCA-ассоциированная аденокарцинома — 42. Экспрессия БА в здоровых тканях — 100%. Экспрессия БА среди всех опухолевых препаратов — 59% в среднем	Данная информация в работе не указана	Ингибирование IGF-1-пути
	Эпителиальный рак яичников [74]	Здоровая ткань — 78 образцов/препаратов, опухолевая ткань — 120 образцов/препаратов. БК-экспрессия: здоровая ткань — 100%, опухолевая — 61%	Данная информация в работе не указана	БК повышает уровень экспрессии иРНК воспалительных цитокинов IL-6 и IL-1β, что способствует системному воспалению
Почки	Почечно-клеточный рак (ПКР, светлоклеточный рак почки) [87]	Нормальная ткань — 20 образцов; опухолевая ткань — 20 образцов. Уровень экспрессии БК (ИГХ окрашивание) коррелировал с уровнем дифференцировки, степенью пролиферации и стадией опухолевого заболевания. БК активно экспрессировался на канальцевом уровне в здоровой ткани у пациентов с ПКР с гистопатологической стадией G1–G2, и его экспрессия значительно снижалась там же у пациентов со стадией G3–G4, а также в метастазах. В опухолевых образцах экспрессия БК была незначительной у пациентов с G1–G2, а у пациентов с G3–G4 и M1 экспрессия была неопределяемой. Здоровая ткань — 18 образцов; опухолевая — 18 образцов (qRT-PCR-метод). 100%-я экспрессия БК в здоровой ткани, экспрессия БК в 10% опухолевых образцов	Данная информация в работе не указана	Данная информация в работе не указана

Приложение. Продолжение

Место опухоли	Тип опухоли	Экспрессия БК в опухоли	Механизм снижения экспрессии	Эффект воздействия БК в опухолях
Почки	Почечно-клеточный рак/светло-клеточный рак почки [86]. Клеточные линии 786-О, OS-RC-2, ACHN, Caki-1, Rensa	Более низкие уровни БК и иРНК БК в четырех линиях клеток ПКР человека 786-О, OS-RC-2, ACHN, Caki-1 и одной линии Rensa по сравнению с нормальными эпителиальными клетками проксимальных канальцев почек. Всего 125 тканевых образцов почечно-клеточного рака, из которых 56 образцов демонстрировали низкую экспрессию БК, 69 образцов – высокую экспрессию белка. Внутриопухолевые уровни БК постепенно снижались по мере прогрессирования заболевания от стадии I до IV (TNM)	Данная информация в работе не указана	Ингибирование PI3K/АКТ/pGSK-beta/SNAI1-зависимого пути
	Почечно-клеточный рак/светлоклеточный рак почки [114]	От 2 до 20-кратного снижения экспрессии мРНК БК в опухолевых изолятах по сравнению со здоровой тканью	Данная информация в работе не указана	Ингибирование EGFR-пути через ингибирование его вторичных сигнальных мессенджеров (FAK-pY861, ERK1/2, PI3K, Shc, SPRY2)
	Почечно-клеточный рак/светлоклеточный рак почки (ПКР/СКРП) [88]	126 микропрепарата опухолевой ткани окрашены методом ИГХ и 17 парных образцов исследованы методом иммуноблоттинга. Уровень экспрессии БК был снижен в опухолевых тканях по сравнению с прилегающими неопухолевыми	Данная информация в работе не указана	Экспрессия и фосфорилирование IGF-1R были повышены в опухолевых тканях. Предполагается, что обратная корреляция экспрессии БК и IGF-1R может способствовать развитию ПКР/СКРП. Ингибирование IGF-1R/PI3K/Akt-сигнального пути
Рак крови	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [95]	Экспрессия БК в образцах ткани (20) с реактивной гиперплазией — 80%; экспрессия БК в образцах с опухолью (50) — 14%.	Данная информация в работе не указана	Ингибирование IGF-1R/ERK1/2, IGF-1R/АКТ сигнального пути
	Т-клеточная лимфома [96]	35 образцов/препаратов с Т-клеточной лимфомой и 20 нормальных лимфатических узлов. Среди опухолевых образцов: НК/Т-клеточная лимфома (n = 12), периферическая Т-клеточная неспецифицированная лимфома (n = 7), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (n = 6), кожная Т-клеточная лимфома (n = 6), Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (n = 4). Уровни экспрессии БК были значительно ниже в тканях Т-клеточных лимфом — 14% (5 из 35), тогда как в нормальных лимфатических узлах экспрессия БК составила 75% (15 из 20)	Данная информация в работе не указана	Ингибирование IGF-1R/ERK1/2, IGF-1R/АКТ

Приложение. Окончание

Место опухоли	Тип опухоли	Экспрессия БК в опухоли	Механизм снижения экспрессии	Эффект воздействия БК в опухолях
Мышцы/ кости	Низкодифференцированная липосаркома [91]	Уровень иРНК БК значительно снижен в 61 образце опухолевой ткани по сравнению с 49 образцами нормальной жировой ткани	Данная информация в работе не указана	Ингибирование IGF-R-ERK1/2, PI3K. Модулирование TRPC6 нарушает вход Ca ²⁺ внутрь клетки и снижает цитозольные колебания концентрации Ca ²⁺ , открытие TLC-каналов, что, возможно, ведет к более высокой чувствительности раковых клеток к препаратам, вызывающим стресс ЭР (гемцитабин, АВТ 737, ТГ), тем самым увеличивая вход Ca ²⁺ в митохондрии и стимулируя апоптоз
44 Шейка матки	Карцинома шейки матки [76]. Клеточные линии C-33A, CaSki, HeLa, SiHa, SNU-17, SNU-703, SNU1160, SNU-1299	4 образца со слабовыраженными плоскоклеточными внутриэпителиальными поражениями (LSIL), 6 образцов с сильно выраженными плоскоклеточными внутриэпителиальными поражениями (HSIL), инвазивная карцинома — 10 образцов ткани. Экспрессия БК: LSIL — 100%. HSIL — 100%, инвазивная карцинома — 60%	Гиперметилирование промотора <i>KL</i> ; деацетилирование гистонов в клетках линии SiHa	Ингибирует сигнальный Wnt-путь в клетках линии CaSki
Простата	Аденокарцинома простаты [102]. Клеточные линии: 22Rv1, U145, PC-3	Экспрессия иРНК Клото в клетках линии 22Rv1 составила 100%, в клеточной линии DU145 — 4%, в клеточной линии PC-3 — 1%	Гиперметилирование	Данная информация в работе не указана
Кожа	Меланома [90]	100% невусов (<i>n</i> = 23) и 90% первичных поражений (<i>n</i> = 21) продемонстрировали положительную экспрессию БК; висцеральные метастазы меланомы (<i>n</i> = 36) были БК положительны с меньшей интенсивностью в 66% (<i>n</i> = 36)	Данная информация в работе не указана	Подавляет Wnt5A-путь, нарушая интернализацию Wnt5A через снижение синдекана 1 и 4. Ингибирование кальпаина и, как следствие, снижение расщепления филламинов имеет решающее значение для подвижности клеток меланомы

О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, И.А. Деев,
А.Ф. Канев, Н.Г. Куракова, Л.А. Цветкова

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Фронтиры и структурные трансформации глобального фармацевтического рынка

Обоснование. Для достижения технологического суверенитета Российской Федерации, превращения имеющихся научных заделов в востребованные технологии и технологически независимые сектора экономики особое внимание уделяется фронтальным направлениям мировой науки. Под фронтами понимаются тематические области, на базе которых в парадигме импортоопережения будут разрабатываться российские критические технологии. **Цель исследования** — выделение наиболее перспективных ниш глобального фармацевтического рынка и фронтальных исследовательских направлений, ориентированных на их экспансию. **Методы.** Анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в период 2015–2022 гг., многокритериальный наукометрический анализ и тематическое картирование коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus. **Результаты.** Выполнен анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в 2015–2022 гг. и среднегодовых темпов их роста. Показано, что при ежегодном увеличении корпоративного бюджета на НИОКР в 2,8% к 2022 г. совокупные расходы на НИОКР ключевых игроков глобального фармацевтического рынка достигли 182 млрд долл. в год. При этом 60% этих средств (109,4 млрд долл.) пришлось в 2022 г. на топ-20 мировых фармацевтических компаний, инвестирующих в разработку новых лекарственных препаратов. Для сравнения приведены внутренние затраты на исследования и разработки Российской Федерации, которые с учетом дефлятора ВВП по состоянию на 8 апреля 2022 г. оцениваются в 48 млрд долл., из которых объемы бюджетного финансирования, предусмотренные в 2023 г. по приоритетному направлению Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям сохранения здоровья, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», составят 39,5 млрд руб. Для актуализации перечня приоритетных направлений исследований и разработок выделены наиболее перспективные ниши глобального фармацевтического рынка и исследовательские направления, ориентированные на их экспансию. **Заключение.** В результате выполнения многокритериального наукометрического анализа и тематического картирования коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus, выделено 10 фронтальных направлений исследований, имеющих потенциал трансформации структуры глобального фармрынка.

Ключевые слова: инновационные лекарственные препараты, исследования и разработки, фронтальные направления, технологические лидеры, глобальный фармацевтический рынок, экспансия, Российская Федерация

Для цитирования: Кобякова О.С., Стародубов В.И., Деев И.А., Канев А.Ф., Куракова Н.Г., Цветкова Л.А. Фронтиры и структурные трансформации глобального фармацевтического рынка. Вестник РАМН. 2023;78(1):45–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2170>

Обоснование

Санкционное давление недружественных стран, характер введенного пакета санкций обуславливают необходимость стимулирования собственных технологий, в том числе в контексте достижения долгосрочных национальных целей, обеспечения современного уровня технологического оснащения отраслей экономики, решения задач импортозамещения. Технологический суверенитет невозможен без лидирующего участия сектора исследований и разработок, требования к которому многократно возрастают.

Окна возможностей для России могут возникать не столько в процессе повышения эффективности секторов экономики на базе уже имеющихся технологий, сколько в создании принципиально новых прорывных производств за счет ощутимого роста научной продуктивности. Поэтому в 2022 г. перед научным сообществом Российской Федерации была поставлена задача обеспечить переход от модели импортозамещения к модели импортоопережения. Для реализации нового этапа научно-технологического развития страны рекомендовано уделять особое внимание фронтальным направлениям мировой науки, т.е. тематическим областям, на базе которых будут разрабатываться российские критические технологии для экспансии на мировые рынки [1].

Для достижения технологического суверенитета, превращения имеющихся научных заделов в востребованные

технологии, а затем и в полноценные технологически независимые сектора экономики необходимо принять комплекс скоординированных мер, учитывающих особенности организации в России научной, инновационной, производственной деятельности, и обеспечить развитие исследований по широкому спектру направлений. Решению этой задачи будет способствовать четкое определение ориентиров в выборе направлений исследований, отвечающих задачам обеспечения независимости отечественной науки и востребованных основными стейкхолдерами научно-производственного процесса, а также оперативная координация необходимых прикладных и опытно-промышленных работ.

Решение указанных проблем и достижение кооперации всех участников отечественного научного комплекса на направлениях исследований, отвечающих задачам обеспечения технологического суверенитета, импортоопережения и минимизации импортозависимости отраслей российской экономики, предлагается осуществлять на основании данных отраслевых министерств Российской Федерации.

В рамках государственной поддержки данной тенденции и с целью ускоренного импортозамещения продукции, находящейся под санкционными ограничениями, в первую очередь критического оборудования и технологий, постановлением Правительства РФ от 30 марта 2022 г. № 510 были внесены изменения в Правила предоставления Единой субсидии на НИОКР. В соответствии

с этим постановлением, расширено понятие приоритетной продукции, которое, помимо продукции для реализации инициатив социально-экономического развития, включает также критичную продукцию и отдельные компоненты, в том числе сырье и материалы, производство которых на территории Российской Федерации ограничено или отсутствует [2].

Одновременно выполнена поставленная Президентом Российской Федерации (указы Президента РФ от 15 марта 2021 г. № 143 и № 144) задача по формированию новой государственной программы в сфере научно-технологического развития, которая стала центральным звеном управления и посредством которой в 2021 г. была осуществлена консолидация и начата приоритизация всех расходов федерального бюджета на научные исследования и разработки, а также на высшее образование и инновации [3, 4].

С целью обеспечения технологической безопасности Российской Федерации в 2022 г. началась разработка перечня критических технологий, необходимых для импортозамещения в важнейших секторах экономики, призванная обеспечить «перенастройку» реализуемых научных, технологических и инновационных проектов на задачи поддержки экономики и замещения критического импорта и переход к долгосрочным программам исследований (в рамках приоритетных направлений и фронтиров науки).

Для приоритизации тематик проектов полного инновационного цикла в рассматриваемой области представлялось важным выделить наиболее перспективные ниши глобального фармацевтического рынка и исследовательские направления, ориентированные на их экспансию.

Структурные трансформации глобального фармацевтического рынка: 2022 г.

С 2021 г. на глобальном фармацевтическом рынке наметилась тенденция к увеличению доли инновационных лекарств, среди которых все еще доминируют противораковые препараты, но наиболее быстрорастущим сегментом становится сектор иммунодепрессантов (рис. 1).

Глобальная фармацевтическая промышленность продолжает смещаться в сторону биотехнологий: согласно прогнозам, к 2026 г. биотехнологические продукты будут занимать основную долю в кластере топ-100 крупнейших по объему продаж лекарственных средств и составят 55% общего объема продаж топовых продуктов, что на 16% больше, чем в 2012 г. В 2019–2026 гг. рост CAGR рецептурных биотехнологических продуктов составит 9,6%, что почти в 2 раза выше аналогичного показателя для обычных фармацевтических препаратов (5,5% за тот же период) [6].

Выполненный обзор доступных аналитических материалов и научных публикаций позволяет выделить следующие структурные трансформации глобального фармацевтического рынка в перспективе до 2026 г. [6, 7–11].

1. Онкология сохранит статус крупнейшей области терапии в 2026 г. с долей рынка 21,7% и прогнозом продаж на уровне 311,2 млрд долл. Ожидания роста продаж онкологических препаратов эксперты объясняют увеличением доли иммуноонкологических препаратов, сегмент которых должен возрасти в среднем на 20,2% в 2019–2026 гг., достигнув 94,7 млрд долл., в основном за счет роста продаж ингибиторов PD-1 Keytruda и Opdivo. При этом продажи иммуноонкологических препаратов и ингибито-

O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, I.A. Deev, A.F. Kanev, N.G. Kurakova, L.A. Tsvetkova

Russian Research Institute of Health, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation

Frontiers and Structural Transformations of the Global Pharmaceutical Market

Background. In order to achieve the technological sovereignty of the Russian Federation, the transformation of existing scientific reserves into in-demand technologies and technologically independent sectors of the economy, special attention is paid to the frontier areas of world science. At the same time, frontiers are understood as thematic areas on the basis of which Russian critical technologies will be developed in the import-saving paradigm. **Aims** — the purpose of the study is to identify the most promising niches of the global pharmaceutical market and research areas focused on their expansion. **Methods.** Analysis of the volume of R&D financing by the world's leading pharmaceutical companies in the period 2015–2022, multi-criteria scientometric analysis and thematic mapping of the collection of the most highly cited reviews published in 2020–2022 and indexed in the Scopus database. **Results.** The analysis of the volume of R&D financing by the world's leading pharmaceutical companies in the period 2015–2022, and their average annual growth rates, was carried out. It is shown that with an annual increase in the corporate R&D budget of 2.8%, by 2022 the total R&D expenditures of key players in the global pharmaceutical market reached \$182 billion per year. At the same time, 60% of these funds (\$109.4 billion) fell in 2022 to the top 20 global pharmaceutical companies investing in the development of new medicines. For comparison, the internal costs of research and development of the Russian Federation are given, which, taking into account the GDP deflator as of 08.04.2022, are estimated at \$48 billion, of which the amount of budget funding provided in 2023 for the priority direction of the Strategy of Scientific and Technological Development of the Russian Federation “Transition to personalized medicine, high-tech healthcare and technologies health savings, including through the rational use of medicines (primarily antibacterial)”, will amount to 39.5 billion rubles. Given the relatively low level of funding for domestic research and development of new medicines (compared to the budgets for R&D of pharmaceutical companies in the world), it seemed important to identify the most promising niches of the global pharmaceutical market and research areas focused on their expansion. **Conclusion.** As a result of multi-criteria scientometric analysis and thematic mapping of the collection of the most highly cited reviews published in 2020–2022 and indexed in the Scopus database, 10 frontier research areas have been identified that have the potential to transform the structure of the global pharmaceutical market until 2030.

Keywords: innovative medications, research and development, frontier directions, technological leaders, global pharmaceutical market, expansion, Russian Federation

For citation: Kobyakova OS, Starodubov VI, Deev IA, Kanev AF, Kurakova NG, Tsvetkova LA. Frontiers and Structural Transformations of the Global Pharmaceutical Market. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):45–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2170>

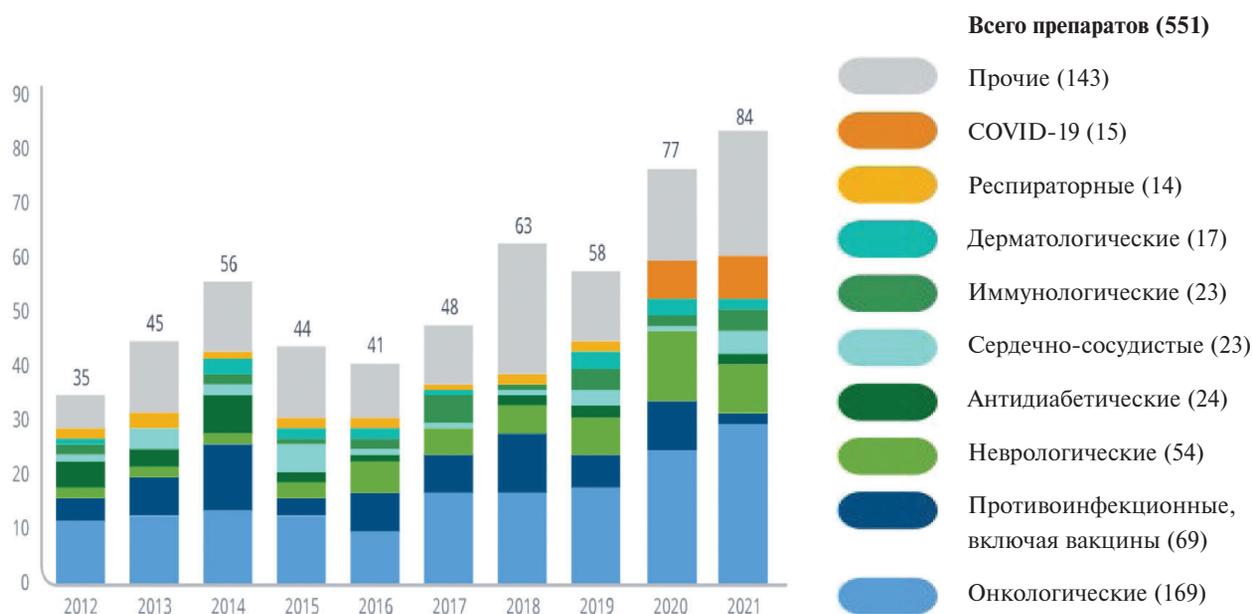


Рис. 1. Структура портфеля новых инновационных препаратов, 2012–2021 гг. [5]

ров протеинкиназа, как ожидается, составят 66% продаж в 2026 г.

2. Областью терапии с самыми высокими среднегодовыми темпами роста (14,3%) за 2019–2026 гг. будут иммунодепрессанты, в основном за счет широкого применения иммунотерапевтических агентов.

3. Сектор противоревматических препаратов в 2019–2026 гг., как ожидается, сократится в среднем на 1,9%, в результате объем их продаж составит 49,7 млрд долл. Снижение в этой области эксперты связывают с выходом на рынок биоаналогов препаратов Enbrel, Remicade и Humira, последний из которых потеряет эксклюзивность в США уже в 2023 г.

4. Продажи рецептурных лекарственных препаратов в 2019–2026 гг. будут расти со среднегодовым темпом в 7,4% и достигнут почти 1,4 трлн долл. (для сравнения: CAGR продаж рецептурных препаратов в 2012–2019 гг. составлял +2,7%). В целом мировые продажи рецептурных препаратов, за исключением дженериков, должны превысить 1,0 трлн долл. уже в 2023 г., а темпы роста рынка рецептурных препаратов в годовом исчислении — достигнуть +8,2% в 2025 г.

5. Продолжит рост рынок орфанных препаратов: его объем удвоится с 127 млрд долл. в 2019 г. до прогнозируемых 255 млрд в 2026 г., что демонстрирует ориентацию исследовательских программ фармацевтических и биотехнологических компаний на узкие группы пациентов и разработку продуктов для удовлетворения медицинских потребностей. Разработка орфанных препаратов поддерживается со стороны многих государств, и таким продуктам легче получить доступ на рынок.

6. В 2022 г. истек срок действия патентной защиты на широкую линейку оригинальных препаратов, что станет причиной недополучения прибыли от продажи таких лекарственных средств на сумму около 249 млрд долл.

Причинами дальнейшей структурной трансформации мировой фармацевтической индустрии с горизонтом прогноза до 2030 г. могут стать следующие факторы: увеличение объема продаж рецептурных препаратов, повышение результативности НИОКР, темпы прироста объема продаж препаратов наиболее перспективного сегмента мирового рынка — противоопухолевых лекарственных средств.

Тормозить развитие фармацевтической отрасли будет окончание сроков действия патентной защиты на ряд востребованных оригинальных лекарственных средств. Помимо этого, предполагается, что «сейсмическое» воздействие на мировую фармацевтическую промышленность может оказать выведение на рынок большого количества биосимиляров, что может повлиять на доходы от продаж компаний Большой фармы [7–11].

Роль локомотива фармацевтической отрасли по числу перспективных инновационных проектов сохраняет компания Roche. Несмотря на потерю 5,8% доли рынка, вероятно, из-за прекращения действия патентов на три биологических блокбастера компании (авастин, герцептин и ритуксан) в 2018–2019 гг., Roche остается ведущей биологической компанией по объему продаж с впечатляющими 9,6% мирового объема биотехнологий. На рынке в 2026 г. компания Roche намерена сохранить 9 из 50 биотехнологических продуктов в списке 100 крупнейших мировых продуктов по объему продаж в 2026 г., включая основные драйверы роста Ocrevus, Tecentriq, Perjeta и Hemlibra [6].

В топ-5 наиболее перспективных терапевтических направлений в 2022 г. вошли противоопухолевые, противодиабетические, противоревматические, противовирусные препараты и вакцины [6]. В 2022 г. компании GlaxoSmithKline, Sanofi, Pfizer и Merck & Co продолжили бороться за лидерство на рынке вакцин. Сегодня на долю этих четырех компаний приходится более 80% рынка в денежном выражении [12]. Среди терапевтических направлений, не вошедших в топ-5, особого внимания заслуживает кластер дерматологических лекарственных средств, темпы прироста которого за 2015–2022 гг. составили 10,4%, увеличившись с 12,1 млрд до 24,3 млрд долл. [12].

Объемы финансирования НИОКР в фармацевтической отрасли

Для реализации модели импортоопережения в фармацевтической отрасли критически важно осуществлять регулярный мониторинг исследовательских стратегий ведущих игроков глобального фармацевтического рынка,

а также объемов корпоративных НИОКР, выделяемых для экспансии на его нишевые сегменты.

В 2015 г. совокупный бюджет НИОКР ведущих фармацевтических компаний мира оценивался в 149,8 млрд долл., а в 2015–2022 гг. среднегодовые темпы его прироста, составившие 2,8%, привели к тому, что в 2022 г. расходы фармацевтических компаний на исследования и разработки увеличились до 182 млрд долл. При этом 60% этих средств (109,4 млрд долл.) приходится в 2022 г. всего на топ-20 мировых фармацевтических компаний, инвестирующих в разработку новых лекарственных препаратов [5]. Прогнозируется, что отраслевые расходы на НИОКР будут расти со среднегодовым темпом роста 3,2% до 2026 г., что ниже, чем среднегодовой темп роста в 4,6% в период с 2012 по 2019 г. [6].

Областью с наибольшей долей расходов на клинические разработки является онкология — 37,4% общего объема расходов и 28,7% общего количества одобрений FDA [6].

Лидером по объему бюджетов на НИОКР в 2022 г. являлась компания Roche с 9,9 млрд долл., однако наиболее интенсивное увеличение данного показателя отмечено у компаний Celgene и Regeneron Pharmaceuticals: среднегодовые темпы прироста расходов на НИОКР этих двух компаний в 2015–2022 гг. составляли по 11%, увеличились соответственно с 2,3 млрд и 1,6 млрд долл. в 2015 г. до 4,9 млрд и 3,4 млрд долл. в 2022 г. [12]. Самый большой бюджет на фармацевтические исследования и разработки до 2026 г. заявлен компанией Roche (12,9 млрд долл.) [6].

Для сравнения: внутренние затраты на исследования и разработки Российской Федерации (с учетом дефлятора ВВП по состоянию на 8 апреля 2022 г.) оцениваются в 48 млрд долл. США, а объемы бюджетного финансирования, предусмотренные в 2023 г. по приоритетному направлению Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям сбережения здоровья, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», составят 39,5 млрд руб. [13]. Иными словами, объем финансового обеспечения приоритетного направления, ориентированного на создание отечественного высокотехнологичного здравоохранения, в несколько раз уступает бюджету корпоративного НИОКР каждой фармацевтической компании, входящей в топ-20 по этому показателю по итогам 2022 г.

В отсутствие четко сформулированного целеполагания от индустриальных партнеров отечественный сектор генерации знаний в течение последних 20 лет определял тематику НИОКР «снизу вверх», т.е. инициативным образом, исходя не столько из анализа векторов технологической эволюции того или иного отраслевого рынка, сколько из уже созданных научным коллективом заделов и освоенных компетенций. Такой формат и модель определения тематики исследований, как правило, приводят к избыточной детализации и фрагментации полученных результатов, которые трудно имплементировать и интегрировать в конечный рыночный продукт или технологию. Поэтому в 2022 г. в Российской Федерации началась разработка системы мер государственной научно-технологической политики, направленных на укрупнение научных проектов и придание им формата полного инновационного цикла, что в актуальной геополитической и социально-экономической ситуации представляется единственно возможным механизмом повышения практической эффективности отечествен-

ного сектора генерации нового научного, инженерного и технологического знания.

Однако точная формулировка поисковых задач квалифицированным заказчиком сама по себе не гарантирует создания передового научно-технологического решения, имеющего потенциал промышленной технологии. Исключительно важное значение приобретает согласованный с индустриальным партнером выбор фронтального направления исследований, позволяющий переориентировать производственные циклы на технологии нового поколения.

Учитывая неконкурентоспособность объемов бюджетирования отечественных НИОКР, имеющих целью создание новых инновационных лекарственных препаратов, представляется важным выделить наиболее динамично развивающиеся направления исследований, которые обладают потенциалом трансформации структуры глобального фармрынка до 2030 г.

Фронтиры глобального фармацевтического рынка: 2022–2030 гг.

Разработка алгоритма дифференциации фронтального и традиционного направлений исследований представляет собой самостоятельную поисковую задачу, включающую точное определение границ тематической области, установление оптимального уровня детализации формулировки фронта, выбор коллекции научных документов, набора аналитических процедур и принципов интерпретации полученных данных.

Выполнение многокритериального наукометрического анализа и тематического картирования коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus, позволило авторам настоящего исследования выделить 10 фронтиров рассматриваемой технологической области.

Фронт 1. Использование РНК как мишени для терапии. Эпидемия COVID-19 и разработка вакцин на основе мРНК привлекли пристальное внимание фармацевтических компаний к РНК как перспективной мишени для терапевтических воздействий при целом спектре различных заболеваний [14].

Так, Arrakis therapeutics, AstraZeneca, Roshe запустили ряд исследований в области разработки препаратов, нацеленных на РНК [15]. Создаются платформы для анализа библиотек РНК, которые с применением технологий машинного обучения будут содействовать в поиске терапевтических мишеней для воздействия на РНК. Планируется, что полученные препараты найдут применение в области кардиологии и пульмонологии, а также в лечении ряда редких заболеваний.

Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживают следующие два направления.

«*READTHROUGH*» терапия для лечения заболеваний, вызываемых миссенс-мутациями, — это инновационный подход, разрабатываемый компанией Upania [16]. Принцип метода — введение в организм пациента соединений, препятствующих преждевременному прекращению синтеза белков на рибосомах у пациентов с миссенс-мутациями. Подобное воздействие позволяет синтезировать полноценные белки, минуя преждевременные стоп-кодоны (отсюда название — «*READTHROUGH*» терапия), тем самым устраняя проявления мутации. Такой подход к лечению представляется эффективным, в частности, для ле-

чения ряда орфанных заболеваний, обусловленных миссенс-мутациями [17].

мРНК-вакцины. Несмотря на то что исследования в области синтеза мРНК-вакцин появились в конце 1980-х годов, данная тематическая область начала особенно динамично развиваться с началом пандемии COVID-19, когда вакцины на основе мРНК оказались одними из первых одобренных препаратов для иммунизации против вируса [18]. В настоящее время в разработке находится около 18 мРНК-вакцин, а компания Moderna заявила о разработке препаратов для профилактики 15 социально значимых заболеваний, в число которых входят лихорадка Денге, Эбола, ВИЧ, малярия и туберкулез [19].

Фронтир 2. Иммуноterapia злокачественных новообразований. Рисунок 1 наглядно показывает, что препараты, нацеленные на лечение злокачественных препаратов, стабильно преобладают в сегменте инновационных лекарственных средств. Главным трендом последних лет в этой области можно считать разработку и расширение показаний для иммунотерапии злокачественных новообразований [20].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и адаптивная клеточная иммуноterapia. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и адаптивная клеточная иммуноterapia становятся повсеместно распространенными методами борьбы со злокачественными новообразованиями [21]. В настоящее время существующие опции иммунотерапии в основном сфокусированы на стимулировании противоопухолевого цитотоксического иммунного ответа, опосредованного CD⁸⁺ Т-лимфоцитами [22].

Фотодинамическая терапия рака. Это еще одно перспективное направление лечения злокачественных новообразований. Цель метода — индукция иммуногенной клеточной гибели, имеющая потенциал для полной элиминации клеток опухоли. В настоящее время разработано третье поколение фотосенсибилизаторов. Перспективным представляется создание способов увеличения эффективности фотодинамической терапии, таких, например, как применение наночастиц с целью доставки кислорода в зону проведения терапии для преодоления негативных эффектов гипоксии, создаваемой микроокружением опухоли [23].

Фронтир 3. Новые механизмы действия иммунологических препаратов. Пристального внимания заслуживают новые тренды в разработке инновационных иммунологических препаратов, развитию которых способствует синтез методов иммунологии и искусственного интеллекта и биоинформатики.

Применение цифровых подходов для синтеза терапевтических моноклональных антител. Терапевтические моноклональные антитела — лекарственные препараты, демонстрирующие наиболее впечатляющую динамику продаж в последние годы. Новые достижения в компьютерном моделировании и дизайне белковых молекул, обусловленные развитием биоинформатики, способны значительно оптимизировать процесс создания новых терапевтических антител. Такие методы, как гомологическое моделирование и молекулярный докинг, уже нашли применение в сфере моделирования структуры антител [24]. Использование методов биоинформатики также позволяет оценивать иммуногенность и биофизические свойства белков. К активно развивающимся трендам в области моделирования и синтеза антител можно отнести биоинформатический анализ репозитория, содержащих данные секвенирования нового поколения, в частности

касающиеся рецепторов В-лимфоцитов. Кроме того, последние исследования в области разработки терапевтических антител фокусируются на синтезе антител нового формата — так называемых наноантител, лишенных L-цепи [25]. Такое изменение структуры позволяет наноантителам достигать, например, эпитопов активных центров ферментов, недоступных «классическим» антителам.

Ингибиторы янус-киназ. Основной эффект препаратов — ингибиторов янус-киназ состоит в модулировании иммунного ответа. Разрабатываемый компанией Abbvie препарат из данной фармакологической группы упадаци-тиниб, как предполагается, найдет широкое применение в лечении пациентов с аутоиммунными болезнями, такими как ревматоидный артрит, болезнь Крона, atopический дерматит и псориагический артрит [26].

Ингибиторы интерлейкинов. Важно отметить, что внимание в области разработки и применения препаратов для модулирования иммунного ответа сместилось от ингибиторов TNF к ингибиторам интерлейкинов, что в большей степени связано с пандемией COVID-19, поскольку препараты данной группы нашли широкое применение в лечении коронавирусной инфекции [27].

Фронтир 4. Генная терапия. Исторически первым способом «исправления» дефектов в генах явилось введение генетического материала в клетки человеческого организма посредством вирусных векторов. Примером такой терапии может служить препарат Zolgensma, разработанный для лечения спинальной мышечной атрофии. Он доставляет исправный ген SMN1 в составе вектора аденоассоциированного вируса, достигающего двигательных нейронов по всему телу, что приводит к экспрессии нормального белка SMN, выживанию двигательных нейронов и улучшению состояния пациентов [28].

Прорывное направление в области генной терапии — применение CRISPR-Cas9 для точечного редактирования генома [29]. Метод имеет большую разрешающую способность, что делает его перспективным для лечения большого числа заболеваний — от вирусных инфекций до мутаций генов. Разработка генной терапии ведется достаточно активно: по прогнозам FDA, к 2025 г. будет утверждаться до 20 новых препаратов ежегодно [30].

Фронтир 5. Клеточная терапия. Один из последних прорывов в области клеточной терапии является технология CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell). Метод объединяет одновременно клеточную, генную и иммуно-терапию. Принцип метода — выделение иммунных клеток опухолей, их культивирование, генная модификация и повторное введение онкологическим больным. В настоящее время данная технология применяется у пациентов с лимфомами и лейкозами, однако предпринимаются попытки лечения и других злокачественных новообразований. CART-терапия была одобрена FDA в 2017 г. [31].

Фронтир 6. Разработка малых молекул. Почти 80% проводимых в настоящее время доклинических испытаний посвящено изучению малых молекул. Биофармацевтическая компания Global Blood Therapeutics (GBT) разрабатывает препарат Voxelotog для лечения *серповидноклеточной анемии* [32]. Действующее вещество препарата связывается с гемоглобином, ингибирует его полимеризацию и увеличивает сродство к кислороду, что предотвращает деформацию эритроцитов и восстанавливает нормальную доставку кислорода к органам и тканям. Значимость препарата признается регуляторами: FDA включило Voxelotog в программу ускоренного одобрения лекарств, EMA — в программу поддержки приоритетных лекарственных средств.

Еще один пример — *тройная комбинация малых молекул для лечения муковисцидоза*. Комбинация тезакафтор + ивакафтор + VX-659, одним из компонентов которой является новый препарат, улучшающий работу хлоридного канала при муковисцидозе, разрабатывается компанией Vertex Pharmaceuticals [33].

Фронтир 7. Новые способы доставки лекарственных средств. Наряду с созданием принципиально новых действующих веществ для лекарственных препаратов, пристальное внимание уделяется разработке способов доставки лекарственных средств. Необходимость таких исследований продиктована желанием обеспечить стабильную, устойчивую доставку действующего вещества, снизить терапевтическую дозу и токсичность препарата, а также улучшить комплаенс со стороны пациента. К относительно новым лекарственным формам можно отнести наночастицы, микросферы, липосомы, в той или иной мере справляющиеся с приведенными выше целями [34].

Фронтир 8. Пролекарство для пациентов с ВИЧ-инфекцией и множественной лекарственной устойчивостью. Фостемсавир — относительно новый препарат для лечения ВИЧ-инфекции, применение которого одобрено FDA в 2020 г. Представляет собой пролекарство, активная форма которого — темсавир — блокирует вирусный белок gp120, ответственный за связывание вируса с CD⁴-рецептором. Благодаря высокой консервативности gp120 появление устойчивости к препарату маловероятно, что делает его перспективным средством лечения пациентов со множественной лекарственной устойчивостью. Предварительные результаты исследований подтверждают эффективность препарата у этой категории пациентов [35].

Фронтир 9. Использование продуктов природного происхождения (natural products) для синтеза лекарственных средств. Продукты естественного происхождения всегда играли заметную роль в фармацевтической промышленности, в частности в области синтеза антибактериальных и противоопухолевых препаратов [36]. С течением времени, однако, доля препаратов естественного происхождения на фармацевтическом рынке начала снижаться, что было связано с очевидными трудностями выделения, определения структуры и стандартизации производства. Научные и технологические достижения последних лет позволяют преодолеть эти барьеры, что спровоцировало новую волну интереса к натуральным продуктам в качестве сырья для производства лекарственных препаратов. Примером препарата на основе продуктов природного происхождения может служить сульфорафан — индуктор KEAP1/NRF2-пути. Получаемое из брокколи вещество в эксперименте продемонстрировало положительный эффект на моделях болезни Паркинсона, хореи Гентингтона, болезни Альцгеймера, травматических повреждений спинного и головного мозга, инсульта, множественного склероза. В настоящее время проходит вторая фаза РКИ, призванная оценить эффективность препаратов на основе сульфорафана у пациентов с расстройствами аутистического спектра, раком молочной железы и внутричерепным кровоизлиянием.

Производство лекарственных средств на основе продуктов природного происхождения сопряжено с рядом трудностей. Так, классический способ выделения активных компонентов основывается на изоляции биоактивных экстрактов, повторяемой многократно. Применение на этапе выделения метаболомного анализа с использованием жидкостной хроматографии с тан-

демной масс-спектрометрией позволяет приоритезировать анализ перспективных экстрактов, что делает более эффективным процесс поиска новых активных соединений. Современные инструменты анализа генома способны выделить перспективные в плане производства активных веществ генетические последовательности микроорганизмов, а методы геномной инженерии позволяют запустить процесс экспрессии в удобных для культивирования микроорганизмах. Достижения в области культивирования микроорганизмов позволяют создать соответствующие условия для экспрессии генов, ответственных за синтез активных веществ природного происхождения. В Российской Федерации достаточно большой задел по разработке препаратов на основе средств растительного происхождения — страна занимает 8-е место по объему публикационного портфеля в данной области за 2017–2022 гг.

Фронтир 10. Бактериоцины как новое поколение противомикробных препаратов. Инфекции, вызываемые полирезистентными штаммами бактерий, объявлены глобальной угрозой для здоровья населения. Бактериоцины можно рассматривать как перспективный ответ на эту угрозу [37]. Вещества из группы бактериоцинов имеют ряд важных свойств, таких, например, как высокая селективность. Вместе с тем их применение ограничивается низкими биодоступностью и стабильностью, а также высокой производственной стоимостью. Современные возможности биоинженерии имеют потенциал для устранения указанных недостатков.

Заключение

На заседании Совета по стратегическому развитию и национальным проектам, состоявшемся в середине 2022 г., предложено следующее определение технологического суверенитета: «поддержание технологического паритета с ведущими странами мира, обладание ключевыми технологиями, определяющими возможность решения стратегических, социально-экономических и оборонных задач» [39]. При этом в качестве ключевой меры правительством Российской Федерации обозначена необходимость приоритизации таких тематических направлений науки, которые являются фронтальными (прорывными) и способствуют достижению целей национального развития при условии быстрой мобилизации необходимых ресурсов. Оперативный анализ и прогнозирование научных фронтиров и критических технологий названы ключевым элементом ускорения технологического развития страны. Особо подчеркнуто, что, учитывая быстроту создания, дивергенции и конвергенции технологий, акцент предостой сделать не просто на некоем окончательном видении будущего, но и на конкретных механизмах стыковки фронтиров с действительностью.

Определение перспективных направлений и трендов научных исследований — важнейшая составляющая процесса формирования национальной научной политики различных стран, как лидеров, так и аутсайдеров научно-технического развития. Необходимость восприятия национальной исследовательской повесткой фронтиров глобальной науки и использование фронтальных технологий для экспансии на глобальные рынки рассматриваются сегодня как фактор импортоопережения и роста конкурентоспособности Российской Федерации.

Результатом настоящего исследования стало формирование на основе наукометрического анализа и тема-

тического картирования коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг., перечня наиболее динамично развивающихся тематических направлений, имеющих целью создание новых инновационных лекарственных препаратов и обладающих потенциалом трансформации структуры глобального фармрынка до 2030 г.

К числу исследовательских направлений, обладающих потенциалом здоровьесбережения и создания новых рыночных ниш, следует отнести следующие:

- использование РНК как мишени для терапии (терапия для лечения заболеваний, вызываемых миссен-мутациями, мРНК-вакцины);
- иммунотерапия злокачественных новообразований (ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, адаптивная клеточная иммунотерапия, фотодинамическая терапия рака);
- новые механизмы действия иммунологических препаратов (цифровые подходы для синтеза терапевтических моноклональных антител, ингибиторы янускиназ, ингибиторы интерлейкинов);
- генная и клеточная терапия;
- разработка малых молекул;
- новые способы доставки лекарственных средств;
- создание пролекарств для пациентов с ВИЧ-инфекцией и множественной лекарственной устойчивостью;
- использование продуктов природного происхождения (natural products) для синтеза лекарственных средств;
- бактериоцины как новое поколение противомикробных препаратов.

Представляется целесообразным в рамках каждого перечисленного направления инициировать в 2023–2025 гг. комплексные научно-технические программы и проекты полного инновационного цикла, направленные на до-

стижение результатов по приоритетам, установленным Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России на 2022 г.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.С. Кобякова — постановка цели и задачи исследования, анализ полученных данных и формулировка заключения; В.И. Стародубов — концептуальный дизайн исследования, анализ современной научно-технологической политики; И.А. Деев — разработка методологии выделения фронтальных направлений исследований; А.Ф. Канев — анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в 2015–2022 гг., многокритериальный наукометрический анализ и тематическое картирование коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus; Н.Г. Куракова — разработка методологии выделения фронтальных направлений исследований; Л.А. Цветкова — анализ объемов финансирования НИОКР ведущими фармацевтическими компаниями мира в 2015–2022 гг., многокритериальный наукометрический анализ и тематическое картирование коллекции наиболее высокоцитируемых обзоров, опубликованных в 2020–2022 гг. и проиндексированных в БД Scopus. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, одобрили окончательную редакцию статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Установочная стратегическая сессия Правительства Российской Федерации, посвященная вопросам научно-технологического развития российской экономики. Москва, Координационный центр Правительства РФ, 28 июня 2022 г.
2. Постановление Правительства РФ от 30 марта 2022 г. № 510 «О внесении изменений в Правила предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на финансовое обеспечение затрат на проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по современным технологиям в рамках реализации такими организациями инновационных проектов». Available from: <http://government.ru/docs/all/140095/>
3. Указ Президента РФ от 15 марта 2021 г. № 143 «О мерах по повышению эффективности государственной научно-технической политики» // Официальный сайт Президента РФ. Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/46506> (accessed: 24.02.2022).
4. Указ Президента РФ от 15 марта 2021 г. № 144 «О некоторых вопросах Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию» // Гарант. Available from: <https://base.garant.ru/400448159> (accessed: 24.02.2022).
5. Report: Global trends in R&D: Overview through 2021. IQVIA Institute for Human Data Science, Feb. 2022. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-trends-in-r-and-d-2022> (accessed: 16.07.2022).
6. Evaluate Pharma — World Preview 2020. Outlook to 2026. Evaluate. 13th ed. July 2020. Available from: https://fondazionecerm.it/wp-content/uploads/2020/07/EvaluatePharma-World-Preview-2020_0.pdf
7. Announcing evaluate's next step — аналитические данные агентства Norstell. Available from: <http://evaluategroup.com> (accessed: 14.07.2022).
8. U.S. Food & Drug Administration. Available from: <http://fda.gov> (accessed: 15.07.2022).
9. European Medicines Agency / Science medicines Health. Available from: <http://ema.europa.eu> (accessed: 12.07.2022).
10. Fierce Pharma. Available from: <http://fiercepharma.com> (accessed: 22.07.2022).
11. The Pharma Letter. Available from: <http://thepharmalatter.com> (accessed: 16.07.2022).
12. Evaluate Pharma World Preview 2016, Outlook to 2022. Evaluate. 9th ed. September 2016. Available from: <https://studyres.com/doc/15496212/world-preview-2016--outlook-to-2022?ysclid=l63q2czkmo65058557>
13. Доклад Правительства РФ о реализации основных направлений государственной научно-технической политики, государственной программы в области научно-технологического развития, важнейших инновационных проектов государственного значения, 2022 (проект).
14. Damase TR, Sukhovshin R, Boada Ch, et al. The Limitless Future of RNA Therapeutics. *Frontiers Bioeng Biotechnol.* 2021;9:628137. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137>
15. Amgen and Arrakis therapeutics announce multi-target collaboration to identify novel RNA degrader small molecule therapeutics. Amgen, Jan. 11 2022. Available from: <https://www.prnewswire.com>

- com/news-releases/amgen-and-arrakis-therapeutics-announce-multi-target-collaboration-to-identify-novel-rna-degrader-small-molecule-therapeutics-301458380.html (accessed: 22.07.2022).
16. Developing treatments for genetic diseases caused by nonsense mutations / Urania Therapeutics. Available from: <https://www.uraniatx.com/> (accessed: 22.07.2022).
 17. Schilff M, Sargsyan Y, Hofhuis J, et al. Stop Codon Context-Specific Induction of Translational Readthrough. *Biomolecules*. 2021;11(7):1006. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11071006>
 18. Hameed SA, Paul S, Dellosa, Giann Kerwin YD, et al. Towards the future exploration of mucosal mRNA vaccines against emerging viral diseases; lessons from existing next-generation mucosal vaccine strategies. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):71. doi: <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00485-x>
 19. Our journey to building the best version of Moderna. Read our 2021 ESG Report / MODERNA, 2021. Available from: <https://www.modernatx.com/> (accessed: 22.07.2022).
 20. DeLucia DC, Lee JK. Development of Cancer Immunotherapies. *Cancer Treat Res*. 2022;183:1–48. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-96376-7_1
 21. Shi T, Ma Y, Yu L, et al. Cancer immunotherapy: A focus on the regulation of immune checkpoints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1389. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19051389>
 22. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:651–668. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
 23. Wang Z, Peng H, Shi W, et al. Application of photodynamic therapy in cancer: Challenges and advancements. *Biocell*. 2021;45(3):489–500. doi: <https://doi.org/10.32604/BIOCELL.2021.014439>
 24. Norman RA, Ambrosetti F, Bonvin AMJJ, et al. Computational approaches to therapeutic antibody design: established methods and emerging trends. *Brief Bioinform*. 2020;21(5):1549–1567. doi: <https://doi.org/10.1093/bib/bbz095>
 25. Naidoo BN, Chuturgoon AA. Nanobodies Enhancing Cancer Visualization, Diagnosis and Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9778. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22189778>
 26. Gajdosik Z. Upadacitinib tartrate: Tyrosine-protein kinase JAK1 inhibitor Treatment of autoimmune inflammatory diseases Treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs of the Future*. 2018;43(10):731–743. doi: <https://doi.org/10.1358/dof.2018.043.10.2849626>
 27. Han Q, Guo M, Zheng Y, et al. Current Evidence of Interleukin-6 Signaling Inhibitors in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:615972. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.615972>
 28. Broekhoff TF, Sweegers CCG, Krijkamp EM, et al. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands with Relapse Scenarios. *Value Health*. 2021;24(6):759–769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.021>
 29. Chira S, Gulei D, Hajitou A, et al. CRISPR/Cas9: Transcending the Reality of Genome Editing. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;7:211–222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.04.001>
 30. Lapteva L, Purohit-Sheth T, Serabian MA, et al. Clinical Development of Gene Therapies: The First Three Decades and Counting. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;19:387–397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.10.004>
 31. Cooper ML, Ottaviano G, DiPersio JF, et al. Off-the-Shelf CAR-T // Ghobadi A, DiPersio JF (eds). Gene and Cellular Immunotherapy for Cancer. Cancer Drug Discovery and Development. Humana, Cham; 2022. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-87849-8_7
 32. Savic RM, Green ML, Jorga K, et al. Model-informed drug development of voxelotor in sickle cell disease: Population pharmacokinetics in whole blood and plasma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(6):687–697. doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12731>
 33. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599–1611. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119>
 34. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(2):101–124. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
 35. Chahine EB. Fostemsavir: The first oral attachment inhibitor for treatment of HIV-1 infection. *Amer J Health Syst Pharm*. 2021;78(5):376–388. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa416>
 36. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):200–216. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
 37. Benítez-Chao DF, León-Buitimea A, Lerma-Escalera JA, Morones-Ramírez JR. Bacteriocins: An Overview of Antimicrobial, Toxicity, and Biosafety Assessment by in vivo Models. *Front Microbiol*. 2021;12:630695. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630695>
 38. NESCO (2021). UNESCO Science Report: the Race Against Time for Smarter Development. S. Schneegans, T. Straza and J. Lewis (eds). UNESCO Publishing: Paris. Available from: <http://www.unesco.org/reports/science/2021/en/>
 39. Заседание Совета по стратегическому развитию и национальным проектам // Президент РФ: [сайт]. 2022. 18 июля. Available from: <http://kremlin.ru/events/president/news/69019> (дата обращения: 23.07.2022).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кобякова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор [*Olga S. Kobyakova*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [**address:** 11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia]; **e-mail:** kobyakovaos@mednet.ru, **SPIN-код:** 1373-0903, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Starodubov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** starodubov@mednet.ru, **SPIN-код:** 7223-9834, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

Деев Иван Анатольевич [*Ivan A. Deev*]; **e-mail:** deevia@mednet.ru, **SPIN-код:** 2730-0004

Куракова Наталия Глебовна, д.б.н. [*Natalia G. Kurakova*, PhD in Biology]; **e-mail:** idmz@mednet.ru, **SPIN-код:** 5741-6679, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1896-6420>

Канев Александр Федорович [*Alexander F. Kanev*]; **e-mail:** alexkanev92@gmail.com, **SPIN-код:** 5907-6834

Цветкова Лилия Анатольевна, к.б.н. [*Liliya A. Tsvetkova*, PhD in Biology]; **e-mail:** idmz@yandex.ru, **SPIN-код:** 8668-9347, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9381-4078>

В.И. Петров, И.Н. Тюренков, Д.В. Куркин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

От молекулы до лекарства. Фармакологистический подход

Разработка оригинальных лекарственных средств — сложный, длительный, трудоемкий, затратный и рискованный процесс. Фармацевтическая отрасль является критически важной областью технологического суверенитета страны. Эффективное функционирование системы лекарственного обеспечения невозможно без создания оригинальных лекарственных препаратов, обеспечивающих фундамент для поступательного развития целого ряда отраслей социально-экономического сектора экономики страны. Отечественная фармакология сталкивается с рядом нерешенных задач, многие из которых должны рассматриваться через призму фармакологических дисциплин, в первую очередь теоретической и клинической фармакологии, а также учитывая эволюцию применяемых в них подходов. Фармакологистика представляет собой систему мышления фармакологов и специалистов в области разработки лекарств, преследуя цель не только повысить качество и количество создаваемых лекарственных средств, но и ускорить этот процесс. В данной статье приведено описание сути фармакологистического подхода, кратко рассмотрены основные этапы разработки оригинального лекарственного средства — от идеи до исследований, проводимых после широкого внедрения препарата в клиническую практику. В завершении статьи авторами представлен успешный опыт применения фармакологистического подхода фармакологами ФГБОУ ВО ВолГМУ на примере разработки нового оригинального лекарственного средства для лечения сахарного диабета и его осложнений.

Ключевые слова: фармакологистика, разработка лекарственных средств, доклинические исследования

Для цитирования: Петров В.И., Тюренков И.Н., Куркин Д.В. От молекулы до лекарства. Фармакологистический подход. Вестник РАМН. 2023;78(1):53–61. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2237>

53

Введение

Современные реалии требуют дополнения системы клинического мышления элементами, позволяющими осуществить рациональный выбор фармакотерапии различных заболеваний. В сложившейся системе координат врач в своем выборе тактики лечения, как правило, не имеет возможности ориентироваться только на эффективность и безопасность лекарственных средств. Фармакологистика — новое понятие в фармакологии, дополнительный компонент клинического мышления врача, раскрывающий не только экономические аспекты терапии различных заболеваний, но и весь путь лекарства — от исследовательской лаборатории или производственной площадки до пациента [1].

Основной целью структур, составляющих систему здравоохранения, является необходимость обеспечения доступности современных методов лечения большему

числу пациентов. На этапах внедрения в клиническую практику инновационные методы лечения (в том числе и фармакотерапия) требуют информационной поддержки, сопровождения и продвижения, а научная, нормативная, производственная и экономическая составляющие процесса разработки новых лекарственных препаратов должны быть понятны всем участникам этого процесса.

Важнейшим качеством инновационных методов лечения, позволяющим применение к ним протекционистских мер, должен считаться баланс между эффективностью, безопасностью и стоимостью для различных групп (когорт) пациентов с отдельными заболеваниями в условиях конкретной системы здравоохранения и сложившейся клинической практики, а также устоявшейся системы лекарственного обеспечения.

Логистику можно определить как детальную организацию и реализацию сложного процесса движения

V.I. Petrov, I.N. Tyurenkov, D.V. Kurkin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

From Molecule to Drug. Pharmaceutical Logistics Approach

The development of original drugs is a complex, time-consuming, labor-intensive, costly, and risky process. The pharmaceutical industry is a critically important area of technological sovereignty of the country. Effective functioning of the drug supply system is impossible without original drug development process, which provide the foundation for progressive evolution of a number of branches of the socio-economic sector of the country's economy. Domestic pharmacology faces several unresolved problems, many of which must be viewed through the prism of pharmacological disciplines, primarily theoretical and clinical pharmacology, and considering the evolution of approaches used in them. Pharmacology is a system of thought for pharmacologists and experts in drug development, aiming not only to improve the quality and quantity of drugs created, but also to accelerate this process. This article describes the essence of the pharmacological approach, briefly describing the main stages of the development of an original drug — from the idea to research conducted, after the widespread introduction of the drug into clinical practice. At the end of the article the authors presented the successful experience of pharmacological approach application by pharmacologists of Volgograd State Medical University on the example of the development of an original drug for the treatment of diabetes mellitus and its complications.

Keywords: pharmaceutical logistics, drug development, preclinical drug evaluation

For citation: Petrov VI, Tyurenkov IN, Kurkin DV. From Molecule to Drug. Pharmaceutical Logistics Approach. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(1):53–61. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2237>

материальных и нематериальных ресурсов из пункта происхождения в пункт потребления [2].

Фармакотерапия — это сложный процесс с материальной и нематериальной составляющими, оптимизация которого требует применения нескольких подходов, в том числе логистического. Фармакология как интеграционная область знаний, фокусирующаяся на эффективности, безопасности, взаимозаменяемости, доступности и прочих характеристиках лекарственных средств, уже практически находится в новой парадигме, которую важно определить как фармакологистическую.

Фармакологистика — это парадигма в фармакологии, позволяющая повысить скорость и качество разработки новых оригинальных отечественных лекарственных средств и их внедрение в медицинскую практику с учетом эффективности, безопасности, фармако-эпидемиологических данных, результатов фармако-экономических исследований [1].

В отличие от трансляционной медицины, которая является опциональным элементом фармакологистики, поскольку позволяет выработать фундаментальные подходы к разработке лекарственных средств, фармакологистика призвана охватывать все процессы, составляющие жизненный цикл лекарств, как разработку оригинальных молекул, так и выведение их на рынок в виде лекарственных препаратов, а также модификацию свойств имеющихся препаратов под нужды целевых популяций пациентов.

Естественно, область применения фармакологистических подходов должна внедряться в процессы разработки инновационных лекарственных средств, что позволит в кратчайшие сроки расширить возможности врача в части инструментов фармакотерапии. Поэтому ниже мы приведем максимально унифицированную логистическую цепь разработки инновационного лекарственного средства.

Фармакологистический подход при разработке оригинальных лекарственных средств в базисной фармакологии

В настоящее время фармацевтическая отрасль претерпевает ряд существенных изменений, главными из которых можно считать ускорение разработки новых лекарств, их усложнение и удорожание. Повышение скорости создания новых лекарств обусловлено стремительным ростом уровня знаний и технологий. Усложнение лекарств определяется, с одной стороны, исчерпанием лимита простых решений, а с другой — стремлением компаний-разработчиков обезопасить продукт от выпуска аналогичных по химической структуре или с таким же механизмом действия конкурентами, что в совокупности со стремлением к максимизации прибыли объясняет высокую стоимость оригинальных лекарств [3].

Вне зависимости от различных особенностей лекарственных препаратов их создание сопряжено с последовательным прохождением ряда стадий разработки [4].

Любое новое лекарственное средство начинается с идеи — первой фазы разработки (фазы «открытия» в ходе проведения и анализа фундаментальных исследований). Именно на этом этапе целенаправленно и предметно изучается болезнь, определяются терапевтические цели, которые необходимо достичь, и устанавливается, что будет отличать разрабатываемый оригинальный препарат от существующих, выдвигается гипотеза будущего фармакологического подхода с применением методов

биомедицинской информатики. На этом же этапе формируются архив данных и биорепозиторий, которые выполняются на протяжении всего времени существования проекта, проводится выбор или разработка программы создания животных (отбор генотипов и фенотипов) и/или клеточных линий для исследования, определяется/анализируется молекулярный механизм действия планируемого лекарства. Сбор информации, как правило, не прекращается на протяжении существования всего проекта, включая клинические и постмаркетинговые исследования, поскольку эта часть проекта важна для детального исследования и улучшения, а также разработки более совершенных продуктов.

На следующем этапе обычно определяют фармакологическую мишень и разрабатывают программу биомаркеров. В данном контексте фармакологическая мишень рассматривается с точки зрения первичных и вторичных фармакологических эффектов, которые потенциально можно ожидать от вещества, обладающего прогнозируемым механизмом действия (молекулярный механизм действия). Под первичной фармакодинамикой понимают специфическое фармакологическое действие и механизм основного фармакологического эффекта, что в совокупности определяет терапевтическую эффективность. Вторичные эффекты возникают в результате не всегда высокой избирательности взаимодействия вещества с мишенью и его возможного влияния на похожие структуры, что обуславливает развитие побочных, плейотропных или нейтральных эффектов [5]. В планируемом проекте разрабатывается программа выявления и оценки выраженности фармакологических эффектов, степени взаимодействия вещества с мишенью и терапевтической ценности разрабатываемого лекарственного препарата, для чего определяют несколько групп биомаркеров. Прогностические биомаркеры раскрывают течение заболевания, и на основе их анализа можно прогнозировать исход процесса вне зависимости от проведения терапии [6, 7]. По наличию предиктивных (предсказывающих) маркеров определяют условия, способствующие высокому или низкому ответу на введение разрабатываемого препарата, которые необходимо учитывать для снижения вероятности получения ложноположительных и ложноотрицательных трактовок результатов исследований. Биомаркер ответа можно определить как явление, наличие которого свидетельствует о возникновении биологического ответа на введение разрабатываемого средства. После определения набора методов оценки первичной/вторичной фармакодинамики и разработки системы биомаркеров целесообразно провести квалификацию целей (определить приоритетные цели и уровень прогностического потенциала успешности разрабатываемого средства в случае их достижения). Это завершается определением суррогатных конечных точек (важно отметить их важную роль в формировании маркетингового плана развития лекарственного средства, поскольку их оценка может стать основанием для открытия терапевтической ниши или ключевых преимуществ) в будущих клинических исследованиях. Помимо этого, определяют необходимость разработки сопутствующей диагностики, которая представляет собой медицинское изделие, часто — для диагностики *in vitro*, т.е. для получения информации, необходимой для безопасного и эффективного использования соответствующего лекарственного средства (потенциальные серьезные побочные эффекты или риски) [8, 9].

По завершении подготовительных мероприятий и разработки системы тестов по определению эффектив-



Рис. 1. Первые этапы в создании оригинальных лекарственных препаратов на основе малых органических молекул (цит. по: [13])

ности подбирают программу высокопроизводительного скрининга, отбирают и анализируют библиотеки веществ и методами хемоинформатики определяют возможность первичной оптимизации отобранных молекул. Выбранные молекулы пропускают через различные системы высокопроизводительного скрининга, в результате чего получают одну или несколько перспективных, которые принято называть хитами. В случае неудачи этап начинается сначала. Выявленные «хиты» подвергают отбору с целью дальнейшей оптимизации [10–12].

Отобранную молекулу(ы) пытаются оптимизировать, применяя методы компьютерного моделирования и прогнозирования, после чего ее синтезируют и, запуская параллельную программу оптимизации химического синтеза, в исследованиях *in vitro* оценивают безопасность и функциональность (рис. 1). Для отобранной молекулы разрабатывают технологию получения опытных образцов (без требований стандартов GMP), которые в последующем используют для оценки фармакодинамики и токсикологии в исследованиях *in vitro/in vivo* без следования стандартам GLP. На основе полученных результатов оценивают эффективность, терапевтический потенциал и перспективность выбранной концепции, после чего определяют прогностическую терапевтическую дозу и требуемую экспозицию для соединений, которые будут необходимо произвести мелкосерийными партиями готовых образцов с соблюдением стандартов GMP и которые будут исследовать по стандартам GLP [13].

После проведения исследований фармакодинамики, фармакокинетики и токсикологии, в том числе расширенной, производственный партнер обеспечивает стандартизацию производства и все контролирующие мероприятия, а также постоянную доступность продукта с регламентированными и воспроизводимыми параметрами качества. На основе обобщенных данных производитель лекарственного средства подготавливает и направляет в регулирующий орган регистрационное досье для получения разрешения на проведение клинических исследований нового лекарственного средства (рис. 2) [5].

Спонсор (физическое или юридическое лицо) инициирует клиническое исследование (КИ) и несет полную ответственность за его организацию и/или финансирование (рис. 3). Договорные, легальные отношения оформляются между спонсором и контрактной исследовательской организацией/исследователями, имеющими квалифицированный персонал, и регламентируют планирование,

подготовку и проведение исследований. Исследователи имеют доступ к биомедицинской информации (информатики), архиву данных и биорепозиторию, при этом все полученные в ходе работ материалы передаются на хранение. В обязанности исследователя также входят организация получения одобрения совета по этике, подбор персонала, сбор и подписания информированных согла-

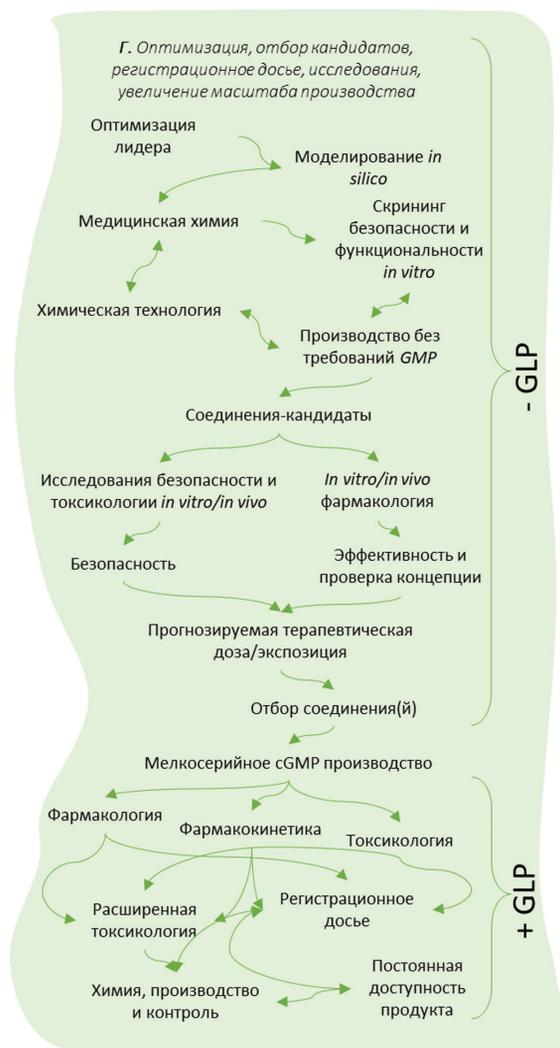


Рис. 2. Схема доклинического и фармацевтического этапа разработки оригинальных лекарственных средств (цит. по: [13])

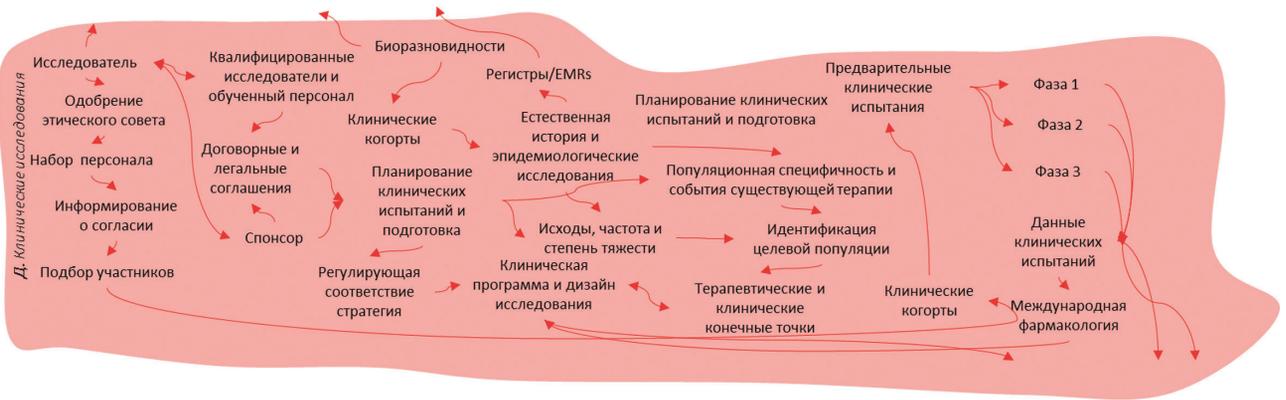


Рис. 3. Схема проведения клинических исследований при разработке нового оригинального лекарственного средства (цит. по: [13])

сий, отбор и включение в исследование, формирование когорт пациентов, проведение испытаний (предварительные, I–III фазы). Данные, полученные в ходе этих КИ, архивируются и должны быть обнародованы, в том числе для совершенствования будущих клинических программ и разработки новых дизайнов КИ. Разработка дизайна и протокола КИ осуществляется с учетом описанных выше моментов, естественной истории и эпидемиологических исследований (исходы, частота и степень тяжести заболевания), в результате идентифицируют целевую популяцию, терапевтические и клинические конечные точки, достижение или недостижение которых определяет успех или неудачу лекарственного препарата и его одобрение к широкому применению.

Положительные результаты КИ могут являться основанием для одобрения регулирующим органом нового лекарственного средства, после чего начинается этап постмаркетинговых исследований эффективности и безопасности. На этом этапе собирается информация о возникающих нежелательных явлениях, учитывающихся в фармакоэпидемиологических исследованиях, а также анализируются данные о лекарственных средствах, применяющихся по аналогичным показаниям. Постмаркетинговые исследования представляют большую ценность для оценки безопасности оригинального лекарственного средства и возможностей расширения диапазона его применения (назначение по новым показаниям или перепрофилирование), что служит для выполнения дополнительных исследований и/или разработки новой гипотезы дальнейшей разработки [14–16]. Параллельно с проведением постмаркетинговых исследований решается важнейшая задача по обеспечению доступности созданного лекарственного средства населению, что требует определения стоимости, занесения информации о препарате в стандарты лечения и различные нормативные акты/списки, создания логистических потоков и ин-

формирования профессиональных сообществ/пациентов (продвижение, рис. 4).

Представленные выше этапы разработки оригинального лекарственного средства на основе малых молекул объединены в схемы, представленные на рис. 5 и 6.

Применение фармакологистических принципов в разработке оригинальных отечественных лекарственных средств

Следуя описанным выше подходам в разработке оригинальных лекарственных средств, фармакологи Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ) в сотрудничестве с химиками Центра высоких технологий «ХимРар» и в ходе участия в федеральной целевой программе «Фарма–2020» разработали оригинальное отечественное лекарственное средство дипиарон [17]. Этот препарат представляет собой первый в классе агонист GPR119, стимулирующий продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и оказывающий выраженное противодиабетическое действие, снижая гипергликемию, оказывая эндотелио- и церебропротективное действие [17, 18].

Детальное изучение патогенеза сахарного диабета, клинической фармакологии современных препаратов для его лечения и направлений в разработке гипогликемических лекарственных средств позволило выбрать перспективную нишу — фармакологическую стимуляцию секреции гормонов семейства инкретиннов.

Инкретины, обладая глюкозозависимым механизмом действия, способны устранять постпрандиальную гипергликемию, предупреждая глюкозотоксичность. Экспериментальные и клинические данные указывают на наличие целого ряда плейотропных эффектов, присущих инкретинимитикам, которые расширяют их терапев-

56



Рис. 4. Схема получения одобрения регулятора, постмаркетинговых исследований и внедрения в клиническую практику оригинального лекарственного средства (цит. по: [13])

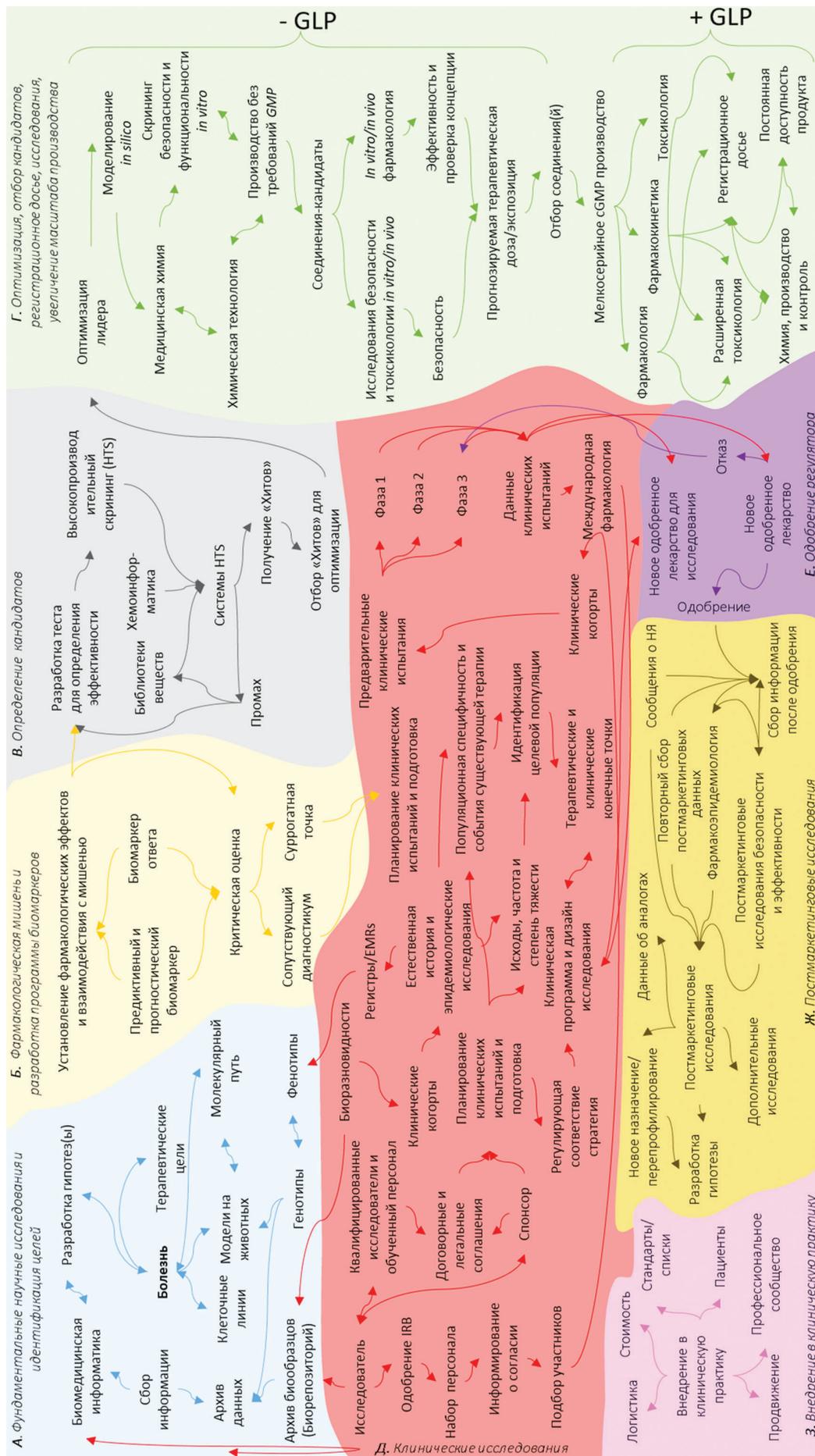


Рис. 5. Обобщенная схема этапов разработки оригинальных лекарственных средств на основе малых молекул (цит. по: [13])

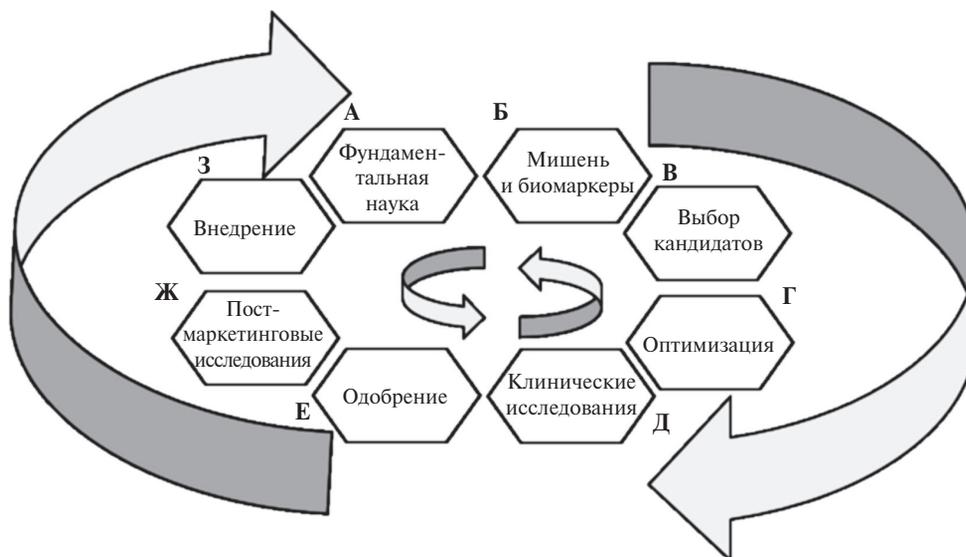


Рис. 6. Схема и связь этапов разработки оригинальных лекарственных средств на основе малых молекул

58

тический потенциал [19, 20]. Мировые фармацевтические компании в подавляющем большинстве сосредоточились на разработке синтетических аналогов ГПП-1 (лираглутида, семаглутида, дулаглутида и др.), обладающих устойчивостью к биодegradации ферментами группы дипептидилпептидазы (ДПП), в том числе их пероральных лекарственных форм (семаглутид), ингибиторов активности ДПП (ситаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и др.), двойных агонистов рецепторов инкретинов (ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП)). Созданные препараты показывают высокую клиническую эффективность в управлении сахарным диабетом [21, 22]. Их введение в организм человека имитирует действие нативных гормонов, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, но их модифицированные структуры (синтетические аналоги ГПП-1) метаболизируются путем, отличающимся от протекающего в здоровом организме. Течение нормального метаболизма инкретинов также нарушается применением ингибиторов ферментов, обеспечивающих их деградацию. Известно, что один из основных гормонов семейства инкретина — ГПП-1 — в физиологических условиях метаболизируется с образованием активного вещества — ГПП-1 (9–37 амид), которое оказывает выраженное эндотелиотропное действие, что представляется крайне важным с точки зрения предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений [23]. Применение веществ, повышающих секрецию инкретинов, которая при сахарном диабете снижена, и не влияющих на течение их естественного метаболизма, может оказывать несколько эффектов, обусловленных физиологическим действием не только самих гормонов, но и их активными метаболитами. Патентный поиск и анализ научной литературы подтвердили целесообразность и перспективность разработки веществ, стимулирующих секрецию инкретинов. В качестве мишени воздействия были выбраны GPR119, агонисты которых разрабатываются некоторыми фармацевтическими компаниями в качестве противодиабетических лекарственных средств [24].

Опираясь на фундаментальные научные данные, исследователи сформулировали гипотезу, установили мишень (GPR119) и механизм воздействия на нее (синтетические агонисты), отобрали методы определения взаимодействия

с рецептором (клеточная линия со стабильно экспрессированным рецептором), параметров первичной (гипогликемическое и гипофагическое действие, стимуляция секреции ГПП-1) и вторичной (эндотелио- и церебропротективное действие) фармакодинамики, фармакокинетики и токсикологии (клеточная токсичность, общетоксическое действие). Также были подобраны материалы и методы исследований, их дизайн. В результате применения программ моделирования и прогнозирования свойств химических веществ, а также анализа библиотек биологически активных молекул через отобранную систему высокопроизводительного скрининга было пропущено 1,5 млн малых органических молекул, после чего отобрали две серии. Дальнейший анализ этих серий показал невозможность их эффективной модификации, что потребовало повторного обращения к анализу химических библиотек и разработки новой серии веществ и программы высокопроизводительного скрининга, по итогам реализации которой была выбрана серия, молекулы которой пригодны для конструктивной химической модификации с целью оптимизации фармакологических и фармацевтических качеств [17]. После оптимизации серии молекул было определено лидирующее вещество, для которого разработана технология получения стандартизированного продукта, что сопровождалось оформлением соответствующих нормативно-технических документов. Для опытных образцов установлено наличие фармакологических эффектов и некоторых параметров лекарственной безопасности, а также проведена повторная оценка надежности избранной концепции. После определения приблизительной терапевтической дозы и экспозиции было организовано мелкосерийное производство опытных образцов, произведенных в соответствии со стандартами GMP организацией, имеющей соответствующие контрольно-разрешительные документы. Произведенные образцы лекарственного препарата в дальнейшем будут исследовать в соответствии с требованиями GLP в аккредитованных организациях, при положительных результатах будет оформлено и подано в регулирующий орган регистрационное досье. В настоящий момент завершаются доклинические исследования разработанного лекарственного препарата, спонсором клинических исследований является один из крупнейших национальных венчурных фондов.

Благодаря реализации федеральной целевой программы «Фарма–2020», направленной на повышение независимости России в области лекарственного обеспечения от импорта, успешно налажено производство дженериков. Немаловажное достижение программы — рост инвестиций отечественных фармацевтических компаний в НИОКР, а не только в область расширения дистрибуции. Разработка оригинальных лекарственных препаратов является драйвером роста многих сфер экономики страны, таких как химическое и технологическое производство, биотехнология, цифровые технологии, образование, здравоохранение. При должном уровне финансирования у отечественных ученых есть огромный нереализованный потенциал в области исследования, разработки и выведения на рынок оригинальных лекарственных средств. Как обозначено в федеральной целевой программе «Фарма–2030», одной из основных ее целей является внедрение на российский фармацевтический рынок отечественных оригинальных препаратов. Одна из основных целей программы — снижение зависимости от импорта и повышение конкурентоспособности отечественных лекарственных средств на мировом и российском фармацевтическом рынке.

За последние десятилетия фармацевтическая отрасль столкнулась с серьезными трудностями: ожидаемая стоимость разработки нового препарата достигла 1–2 млрд долл. США, средний срок разработки составляет 15–20 лет, доля соединений, в итоге получающих одобрение, не превышает 5% [25]. Учитывая эту статистику, многие фармацевтические компании сокращают расходы на инновационные исследования (R&D), фокусируясь на менее рискованных и затратных проектах, таких как воспроизводство дженериков. С другой стороны, многочисленные академические научные центры заняты фундаментальными и прикладными биомедицинскими исследованиями, особенно в области выявления новых мишеней и ранних этапов разработки лекарственных средств. При этом, как правило, они не обладают достаточными финансовыми ресурсами и компетенциями для продвижения новых молекул из лабораторий в клинику. Многие из академических центров имеют узкие специализации в областях тонкого органического синтеза, медицинской химии, разработки методов анализа, скрининга и фармакологии *in vitro*. Сотрудничество между ними не имеет системного характера, очевиден недостаток взаимной осведомленности, что ограничивает потенциальные результаты работы рамками временных грантовых и инициативных проектов, как правило, с привлечением одной-двух организаций-соисполнителей. Таким образом, ключевой целью создания консорциума выступает построение сети сотрудничества для содействия обмену опытом, ресурсами, компетенциями и технологическими ноу-хау, а также формирования взаимовыгодных партнерских отношений между академическими центрами и фармацевтической промышленностью.

Следуя фармакологическим подходам, фармакологи ВолгГМУ в лабораториях Научного центра инно-

вационных лекарственных средств (НЦИЛС) успешно разрабатывают лекарственные средства для лечения социально значимых заболеваний, одним из которых является первый в своем классе агонист GPR119. В ВолгГМУ создана школа фундаментальной и клинической фармакологии, достижения которой известны далеко за пределами Российской Федерации. Руководители фармакологической школы были инициаторами и организаторами проведения I Всероссийского съезда фармакологов в Волгограде (1995), представляли российскую медицинскую науку на 25 международных симпозиумах и конгрессах, читая лекции в университетах Италии, Франции, США, Великобритании. Под их руководством ученые ВолгГМУ выполнили 9 государственных контрактов, свыше 20 государственных заданий и 100 контрактных НИР. Сформированные научные школы и коллективы позволили ВолгГМУ занять и прочно удерживать лидирующие позиции среди лучших медицинских вузов страны. НЦИЛС ВолгГМУ аккумулирует опыт и достижения Волгоградской школы фармакологии, что отразилось разработкой нескольких лекарственных препаратов, примером одного из которых выступает дипиарон. Богатая история, идеальная репутация и положительный опыт разработки оригинальных лекарственных препаратов позволяют считать выбранную стратегию основной взаимодействия науки, государства и бизнеса успешной.

Заключение

В современных условиях разработка оригинального лекарственного средства возможна только при консолидации трех сил — академической науки, материальных ресурсов бизнеса и политики государства. На базе крупнейших медицинских и фармацевтических вузов страны были организованы современные научно-исследовательские центры, которые в соответствии с логистикой разработки лекарственных средств должны стать точкой кластеризации/объединения государственного задания, бизнес-платформой и площадкой для реализации передовых научных проектов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.И. Петров — разработка концепции и редактирование финальной версии рукописи; И.Н. Тюренков — редактирование финальной версии рукописи; Д.В. Куркин — сбор и анализ литературных данных, написание черновика рукописи, оформление графического материала.

ЛИТЕРАТУРА

- Петров В.И. Фармакологистика — новая парадигма в клинической фармакологии // *Вестник волгоградского государственного медицинского университета*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 3–6. [Petrov V.I. Pharmacologistics — a new paradigm in clinical pharmacology. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta* = *Journal of VolgSMU*. 2022;19(2):3–6. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6>
- Воронов А.В., Воронов В.И. Формирование понятия, миссии, целей, задач, функций, интегральной логики: принципов и методов международной фармацевтической

- логистики // *Современные проблемы науки и образования*. — 2014. — № 6. — С. 1792. [Voronov AV, Voronov VI. Formation of the concept, mission, goals, objectives, functions, integral logic: principles and methods of international pharmaceutical logistics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2014;(6):1792. (In Russ.)]
3. Gupta H, Kumar S, Roy SK, et al. Patent protection strategies. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2(1):2–7. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0975-7406.62694>
 4. Deore AB, Dhurane JR, Wagh HV, et al. The stages of drug discovery and development process. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2019;7(6):62–67. doi: <http://dx.doi.org/10.22270/ajprd.v7i6.616>
 5. Енгальчева Г.Н., Субаев Р.Д., Горячев Д.В., и др. Экспертная оценка доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики лекарственных средств // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. — 2018. — Т. 8. — № 3. — С. 138–144. [Engalychva GN, Subaev RD, Gorachev DV, et al. Expert evaluation of preclinical studies of primary and secondary pharmacodynamics of medicines. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):138–144. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-138-144>
 6. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., и др. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. — № 1. — С. 52–59. [Don ES, Tarasov AV, Epshtein OI, et al. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(1):52–59. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>
 7. Конради А.О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2022. — Т. 2. — № 3. — С. 6–16. [Konradi AO. Biomarkers, types and role in personalized medicine. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(3):6–16. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-6-16>
 8. Лазебник Л.Б., Гусейн-Заде М.Г., Ефремов Л.И. Выбор «суррогатных» и «конечных точек» в оценке эффективности медицинских вмешательств // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2011. — № 8. — С. 73–79. [Lazebnik LB, Gusein-Zade MG, Efremov LI. Selection of "surrogate" and "endpoints" evaluation of the efficacy of medical interventions. *Ekspierimental'naiia i klinicheskaiia gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2011;(8):73–79. (In Russ.)]
 9. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med*. 2012;31(25):2973–2984. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.5403>
 10. Macarron R, Banks MN, Bojanic D, et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(3):188–195. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3368>
 11. Entzeroth M, Flotow H, Condron P. Overview of high-throughput screening. *Curr Protoc Pharmacol*. 2009;9:9.4. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/0471141755.ph0904s44>
 12. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1239–1249. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
 13. Wagner J, Dahlem AM, Hudson LD, et al. A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(2):150. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.217>
 14. Белоусов Д.Ю. Пострегистрационные клинические исследования // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 1. — С. 20–23. [Belousov DYU. Post-authorization clinical trials. *Kachestvonnaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(1):20–23. (In Russ.)]
 15. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 1. — С. 34–41. [Belousov DYU, Cheberda AE. Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation. *Kachestvonnaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(1):34–41. (In Russ.)]
 16. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Каперко Д.А., и др. Постмаркетинговые исследования безопасности лекарственных средств: анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 130–137. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Kaperko DA, et al. Post-marketing drug safety research: analysis of recommendations of foreign regulators. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(3):130–137. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-130-137>
 17. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. Chemistry and hypoglycemic activity of GPR119 agonist ZB-16. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:543. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00543>
 18. Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В., и др. Психоневрологические нарушения у животных с ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета и их коррекция новым агонистом GPR119 и его комбинациями с метформинном и цитиколином // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2019. — Т. 63. — № 3. — С. 96–104. [Bakulin DA, Kurkin DV, Volotova EV et al. Neurological disorders in animals with cerebral ischemia and diabetes mellitus and their correction by a new agonist GPR119 and its combinations with metformin and citicoline. *Patologicheskaiia Fiziologiya i Eksperimental'naiia Terapiia = Pathological physiology and experimental therapy*. 2019;63(3):96–104. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.96-104>
 19. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., и др. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 1. — С. 16–23. [Vlasov TD, Simanenkova AV, Dora SV, et al. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):16–23. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.14341/dm7192>
 20. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(Suppl 3):5–29. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14496>
 21. Pelle MC, Provenzano M, Zaffina I, et al. Role of a dual glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)/glucagon-like peptide-1 receptor agonist (twincetin) in glycemic control: from pathophysiology to treatment. *Life (Basel)*. 2021;12(1):29. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/life12010029>
 22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes — state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

23. Lehrke M, Marx N. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(3):382–391. doi: <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2011.8.382>
24. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2 и метаболического синдрома // *Успехи физиологических наук.* — 2015. — Т. 46. — № 4. — С. 28–37. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. GPR119 receptor agonists: characteristics, physiological role, prospects of use in the treatment of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2015;46(4):28–37. (In Russ.)]
25. Berdigiyliev N, Aljofan M. An overview of drug discovery and development. *Future Med Chem.* 2020;12(10):939–947. doi: <http://dx.doi.org/10.4155/fmc-2019-0307>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Куркин Денис Владимирович, д.фарм.н., доцент [*Denis V. Kurkin*, PhD in Pharmacy, Assistant Professor]; адрес: 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1 [address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia]; e-mail: strannik986@mail.ru, SPIN-код: 8771-1461, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Петров Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Petrov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: clinpharmvolg21@gmail.com, SPIN-код: 2224-5311, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Тюренков Иван Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Ivan N. Tyurenkov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: fibfuv@mail.ru, SPIN-код: 6195-6378, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Ф.А. Севрюков

Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижний Новгород, Российская Федерация

Ретроспективное когортное исследование эффективности плазменной хирургии доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров

Обоснование. За последние 10 лет в 3–4 раза возросла частота случаев доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП) свыше 80 см³. При показаниях к хирургическому лечению сегодня все чаще используют трансуретральные методы с применением лазерной или плазменной техники резекции и энуклеации простаты. В статье представлен сравнительный анализ результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты и открытой простатэктомии, методов хирургической и медикаментозной профилактики дизурических осложнений, что свидетельствует о первостепенности выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты в хирургии ДГП больших и гигантских размеров. **Цель исследования** — доказать эффективность применения плазменных хирургических методов и схемы комплексной медикаментозной послеоперационной профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений при лечении доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров. **Методы.** Дизайн ретроспективного когортного исследования включал несколько этапов, проведенных на базе урологического центра клинической больницы «РЖД-Медицина», г. Нижний Новгород, в 2008–2019 гг. Объектом изучения были пациенты с подтвержденным диагнозом ДГП большого (свыше 80 см³) и гигантского (свыше 250 см³) размеров, разделенные на основную и контрольные группы по методам хирургического вмешательства и послеоперационной профилактики дизурических осложнений. Отбор пациентов проведен методом парного дизайна с равным количеством наблюдений и максимальной сопоставимостью исходных параметров. Анализ данных проведен методами параметрической и непараметрической статистики, многомерного статистического анализа. **Результаты.** Сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты ($n = 122$) и открытой простатэктомии ($n = 122$) в группах пациентов с большим и гигантским объемом ДГП показало возможность снижения интраоперационной кровопотери в 1,5 раза, длительности катетеризации мочевого пузыря — в 3,8 раза, частоты ранних послеоперационных осложнений — в 1,7 раза и сроков госпитализации — в 2,9 раза, что значимо экономит больничные расходы. Модификация начального этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты, заключающаяся в создании доступа к железу с применением новых анатомических ориентиров для максимального сохранения переднего фибростромального комплекса, сокращает риск травмы наружного сфинктера уретры, что доказано трехкратным снижением частоты стрессовой инконтиненции после операции. В целях профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты разработана схема комплексной медикаментозной послеоперационной профилактики с применением препарата гиалуроновой кислоты (ГК). Гистологически и клинически подтверждено, что инстилляции раствора ГК в мочевой пузырь в комплексе со стандартной послеоперационной терапией позволяют в 2–4 раза ускорить репаративные процессы и избавиться от ирритативной симптоматики на 6–12-й послеоперационной неделе в зависимости от объема удаленной ДГП. **Заключение.** Доказаны обоснованность применения, клинко-экономическая эффективность, высокий профиль безопасности и первостепенность выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты в хирургии ДГП больших и гигантских размеров, в том числе ее модифицированной техники и комплексной схемы медикаментозной профилактики поздних осложнений.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия простаты, аденома простаты, трансуретральная резекция простаты, лазерная хирургия, простатэктомия

Для цитирования: Севрюков Ф.А. Ретроспективное когортное исследование эффективности плазменной хирургии доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров. Вестник РАМН. 2023;78(1):62–76. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2082>

Обоснование

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) — одно из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин старшей возрастной группы с подтвержденным инволюционным генезом и прогрессирующим характером. В зависимости от возраста когорты распространенность клинически выраженных форм ДГП сильно варьирует по странам, составляя в среднем 26,2%. В России в 2017 г. у мужчин в возрасте 60–69 лет уровень заболеваемости составил 18,8%, экстраполяция мировых данных на все мужское население показала, что свыше 13 млн нуждаются в активных методах лечения [1, 2].

В клинической практике предстательная железа (ПЖ) объемом до 25–30 см³ считается нормой, гиперплазия

объемом 30–40 см³ — малой, 40–80 см³ — средней, более 80 см³ — большой, превышающая 250 см³ — гигантской [3]. На сегодняшний день очевидно, что активное развитие медикаментозного направления лечения ДГП часто отсрочивает своевременное хирургическое вмешательство, и это в сочетании со старением населения и накоплением интеркуррентных заболеваний привело к появлению массы пациентов с большими и гигантскими размерами ДГП [4]. По наблюдениям урологов за последние 10 лет численность пациентов с объемом ПЖ свыше 80 см³ возросла в 3–4 раза [5].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в оперативном лечении нуждаются пациенты с выраженной инфравезикальной обструкцией (симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП)

по международной шкале оценки IPSS — более 8 баллов), резистентные к предшествующей медикаментозной терапии, с осложнениями ДГП, рецидивирующей острой задержкой мочеиспускания и макрогематурией. Сегодня при объемах ПЖ до 80 см³ стандартом хирургии принята плазменная трансуретральная резекция простаты (П-ТУРП), однако при больших объемах ее эффективность снижена из-за увеличения времени операции, высокого риска осложнений (15–20%) и нерадикальности вмешательства (50–70%), что у 10–15% пациентов требует повторных операций в течение 5–10 лет. Для объемов ПЖ 80–250 см³ к первому выбору рекомендуется лазерная трансуретральная энуклеация простаты, свыше 250 см³ — открытая простатэктомия (ОПЭ) (чреспузырная или позадилоная) [6, 7].

Увеличение ПЖ даже до гигантских размеров не является прямым показанием к операции, но свидетельствует о прогрессии заболевания и повышении риска вторичных изменений в почках и нижних мочевых путях, выраженной в инфравезикальной обструкции и ирритативной симптоматике, вплоть до повторных эпизодов макрогематурии острой задержки мочи [8]. По данным исследований, у пациентов с гигантскими объемами ДГП количество баллов по шкале IPSS обычно выше 14–16, по шкале качества жизни в связи с расстройствами мочеиспускания (QOL) — более 5 баллов, такие оценки обычно свидетельствуют о неотложности оперативного вмешательства [9, 10].

Плазменная трансуретральная хирургия, пришедшая на смену высокотравматичной открытой простатэктомии, на сегодняшний день уже не является новшеством. Ее безопасность и эффективность, доказанные многими

сравнительными исследованиями, заключаются в возможности полного избавления от инфравезикальной обструкции при минимальной частоте тяжелых и опасных операционных осложнений, в ускоренном восстановлении мочеиспускания и общего состояния пациентов, а также в сокращении сроков госпитализации [11, 12]. Однако применение плазменной трансуретральной энуклеации простаты в случаях больших и гигантских объемов ДГП в качестве операции первого выбора в предписаниях клинических рекомендаций пока ограничено отсутствием достаточной доказательной базы.

Цель исследования — доказать альтернативность и преимущества плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских размеров, эффективность и безопасность модификации первого этапа операции и инстилляций раствора препарата гиалуроновой кислоты (ГК) в профилактике послеоперационных дизурических осложнений.

Методы

Дизайн исследования

Согласно поставленной цели, план исследования включал следующие этапы:

- 1) сравнительный анализ периоперационных, отсроченных результатов и критериев клинико-социальной эффективности применения плазменной трансуретральной энуклеации простаты ($n = 122$) вместо ОПЭ ($n = 122$) при ДГП больших и гигантских объемов (2008–2012 гг.);
- 2) разработка методики прогнозирования длительности послеоперационного периода и вероятности развития

F.A. Sevryukov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Retrospective Cohort Trial of the Effectiveness of Plasma Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia of Large and Giant Sizes

Background. Over the past 10 years, the incidence of benign prostatic hyperplasia (BPH) over 80 cm³ has increased 3–4 times. With indications for surgical treatment, transurethral methods are increasingly used today with the use of laser or plasma techniques for resection and enucleation of the prostate. The article presents a comparative analysis of the results of plasma transurethral enucleation of the prostate (P-TUEP) and open prostatectomy, methods of surgical and drug prevention of dysuric complications, which indicates the primacy of the choice of P-TUEP in large and giant BPH surgery. **Aims** — to prove the effectiveness of the use of plasma surgical methods and the scheme of complex medical postoperative prevention of late dysuric and cicatricial complications in the treatment of benign prostatic hyperplasia of large and giant sizes. **Methods.** The design of a retrospective cohort trial included several stages conducted at the urological center of the clinical hospital “RZD-Medicine”, Nizhny Novgorod in 2008–2019. The object of the study were patients with a confirmed diagnosis of large BPH (over 80 cm³) and giant (over 250 cm³) size, divided into the main and control groups according to the methods of surgical intervention and postoperative prevention of dysuric complications. The selection of patients was carried out by the method of “paired design” with an equal number of observations and maximum comparability of the initial parameters. Data analysis was carried out using the methods of parametric and nonparametric statistics, multivariate statistical analysis. **Results.** Comparison of the results of P-TUEP ($n = 122$) and open prostatectomy ($n = 122$) in groups of patients with large and giant BPH showed the possibility of reducing intraoperative blood loss by 1.5 times, the duration of bladder catheterization — by 3.8 times, the frequency of early postoperative complications — by 1.7 times and the duration of hospitalization — by 2.9 times, which significantly saves hospital costs. Modification of the initial stage of P-TUEP, which consists in creating access to the prostate using new anatomical landmarks to maximize the preservation of the anterior fibrostromal complex, reduces the risk of trauma to the external urethral sphincter, which was proven by a three-fold decrease in the frequency of stress incontinence after surgery. In order to prevent late dysuric and cicatricial complications of P-TUEP, a scheme of complex medical postoperative prophylaxis with the use of a hyaluronic acid preparation was developed. It has been histologically and clinically confirmed that instillations of a hyaluronic acid solution into the bladder in combination with standard postoperative therapy make it possible to accelerate reparative processes by 2–4 times and get rid of irritative symptoms at 6–12 postoperative weeks, depending on the volume of removed BPH. **Conclusion.** The validity of the use, clinical and economic efficiency, high safety profile and the primacy of the choice of P-TUEP in surgery of large and giant BPH, including its modified technique and a comprehensive scheme of drug prevention of late complications, have been proven. **Keywords:** benign prostatic hyperplasia, prostate adenoma, prostate transurethral resection, laser surgery, prostatectomy

For citation: Sevryukov FA. Retrospective Cohort Trial of the Effectiveness of Plasma Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia of Large and Giant Sizes. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(1):62–76. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2082>

осложнений при проведении плазменной трансуретральной энуклеации простаты (2012 г.) Для разработки методики прогнозирования результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты использованы исходные параметры экспериментальной выборки первого этапа исследования (122 пациента);

3) патогенетическое обоснование и анализ эффективности включения в стандартную послеоперационную терапию схемы внутривезикулярных инстилляций раствора препарата ГК для профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты (2013–2016 гг.). При патоморфологическом исследовании для оценки эффективности стимуляции репаративных процессов в ложе удаленной аденомы препаратом ГК в конечной выборке приняли участие 22 пациента из экспериментальных групп и 26 из контроля (стандартная терапия без применения ГК);

4) модификация первого этапа операции плазменной трансуретральной энуклеации простаты в целях минимальной травматизации наружного уретрального сфинктера для снижения частоты раннего стрессового недержания мочи (2017–2019 гг.). Подбор пациентов осуществлялся методом «случай–контроль» при текущем наблюдении (по 74 пациента в основной и контрольной группах).

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов на всех этапах исследования:

- наличие показаний к оперативному лечению ДГП, подтвержденных комплексным урологическим исследованием (инфравезикальная обструкция по данным трансректального УЗИ ПЖ (ТРУЗИ), показатели урофлоуметрии менее 10 мл/с, цистостомический дренаж до 6 мес), уровнем простат-специфического антигена (ПСА) до 4 нг/мл, (при превышении — включение по результатам многофокусной трансректальной биопсии ПЖ), оценкой симптомов при заболеваниях ПЖ по 35-балльной международной шкале IPSS и качества жизни по 6-балльной шкале QOL, цистометрией (по показаниям мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием, МРТ, доплер-эхоуретрография, микционная цистоуретрография, экскреторная урография);
- объем ПЖ свыше 80 см³ — при отборе на плазменную трансуретральную энуклеацию простаты;
- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения на всех этапах исследования:

- нейрогенная дисфункция мочевого пузыря;
- гистологически подтвержденный рак ПЖ;
- стандартные хирургические ограничения (печеночная и тяжелая почечная недостаточность, нестабильная стенокардия, угрожающие жизни состояния и др.);
- стандартные ограничения для трансуретральных хирургических вмешательств (протяженная стриктура уретры, не позволяющая вводить резектоскоп, анкилоз или тугоподвижность тазобедренных суставов);
- хирургические вмешательства, включая минимальные инвазивные процедуры, на ПЖ за 6 мес до включения;
- острые инфекционные и воспалительные заболевания мочеполовой системы;
- пациенты, получавшие ингибиторы 5- α -редуктазы за 6 мес до включения.

Условия проведения

Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Нижний Новгород» (ЧУЗ «КБ “РЖД-Медицина”, г. Нижний Новгород), учреждено в июле 2004 г. ОАО РЖД, с 2012 г. является одним из исследовательских подразделений ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Продолжительность исследования

В урологической клинике КБ «РЖД-Медицина» за последние 12 лет по поводу ДГП в среднем производится порядка 300 операций в год. Трансуретральные методики эндоскопических операций используются с 2005 г., массовое применение плазменных методов хирургии началось с 2008 г., что определило начало исследования, посвященного изучению их альтернативности хирургическим стандартам при ДГП больших и гигантских размеров, разработке методов повышения их безопасности, клинико-социальной и экономической эффективности, а также методов профилактики ранней и отсроченной инконтиненции как наиболее частого послеоперационного осложнения плазменной трансуретральной энуклеации простаты. С 2013 г. открытые операции в клинике не применяются, вместо них в зависимости от объема ДГП и ряда других определяющих факторов выполняются плазменная трансуретральная вапоризация или вапоризация простаты, П-ТУРП и плазменная трансуретральная энуклеация простаты.

Годом окончания исследования был определен 2019-й, так как в последующее время не было возможности получить достоверную информацию из-за эпидемиологической ситуации в стране в связи с COVID-19. Как показано на рис. 1, доля плазменной трансуретральной энуклеации простаты от числа всех проведенных оперативных вмешательств при ДГП за 12 лет возросла в 3 раза.

Описание медицинского вмешательства

Описание плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП большого и гигантского объема

Операция выполняется при помощи биполярного резектоскопа, плазменных электродов для резекции (Plasma-Loop) и энуклеации (Plasma-TUEB-Loop). Режим резекции — 280–320 Вт, режим коагуляции — 80–120 Вт. Электродом Plasma-Loop рассекается слизистая и создается круговой надрез в области шейки мочевого пузыря (МП) и вокруг семенного бугорка с проксимальной стороны. Ввиду больших размеров ДГП часто выделить ее единым блоком невозможно, поэтому выполняется комиссуротомия и аденома разделяется на три блока (правая, левая и средняя доли), для чего проводится резекция ткани на 12, 5 и 7 часах условного циферблата (УЦ). Если средняя доля не выражена, аденома разделяется на две доли — на 12 и 6 часах УЦ. При необходимости сохранения эякуляторной функции разрез вокруг семенного бугорка выполняется на расстоянии около двух диаметров петли.

Энуклеация долей ПЖ начинается от обнаженной области хирургической капсулы вокруг семенного бугорка в проксимальном направлении к шейке МП, при наличии средней доли энуклеация начинается с нее. Доли ПЖ отделяют от капсулы при помощи электрода-толкателя Plasma-TUEB-Loop, затем выделенная часть



Рис. 1. Динамика структуры оперативных вмешательств при доброкачественной гиперплазии простаты, по данным урологической клиники «РЖД-Медицина», Нижний Новгород, 2008–2019 гг., абс. числа

для последующей энуклеации измельчается большой петлей Plasma-Loop, что обычно сопровождается минимальным кровотечением. Следующим этапом энуклеируется оставшаяся часть аденомы с сохранением «мостика» по задней поверхности ПЖ ближе к шейке МП для предотвращения миграции простаты в просвет МП. Далее после замены электрода на стандартный Plasma-Loop начинают послойную резекцию вылушенных долей железы (рис. 2).

После полной резекции долей рассекают тканевый «мостик» без капсулы ПЖ, удаляют все остатки аденомы в верхушке железы, по возможности избегая рассечения сфинктера, чтобы исключить послеоперационное недержание мочи. На заключительном этапе операции резецированные ткани удаляют с помощью морцеллятора или обычной петли Plasma-Loop, устанавливают катетер Фолея в МП обычно на 24–72 ч, как правило, не более 48 ч. Энуклеация ДГП выполняется тем легче, чем больше ее объем.

Описание модификации первого этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты

Модифицированный начальный этап плазменной трансуретральной энуклеации простаты разработан с целью снижения частоты случаев послеоперационного стрессового недержания мочи, которое в 3–5% случаев является следствием травматического повреждения наружного уретрального сфинктера. Модификация оперативной техники заключается в создании доступа к железе с применением новых анатомических ориентиров для максимального сохранения переднего фибростромального комплекса. Начальный разрез слизистой производится ВЧ-электродом Plasma-Needle и имеет Y-образную форму — от шейки МП до середины уретры по передней поверхности, следующие два разреза производят в правую и левую стороны до дистальной части простаты, что позволяет максимально сохранить область сфинктера в передней дистальной части. При стандартной операции эта зона обычно энуклеируется вместе с остальной простатой,

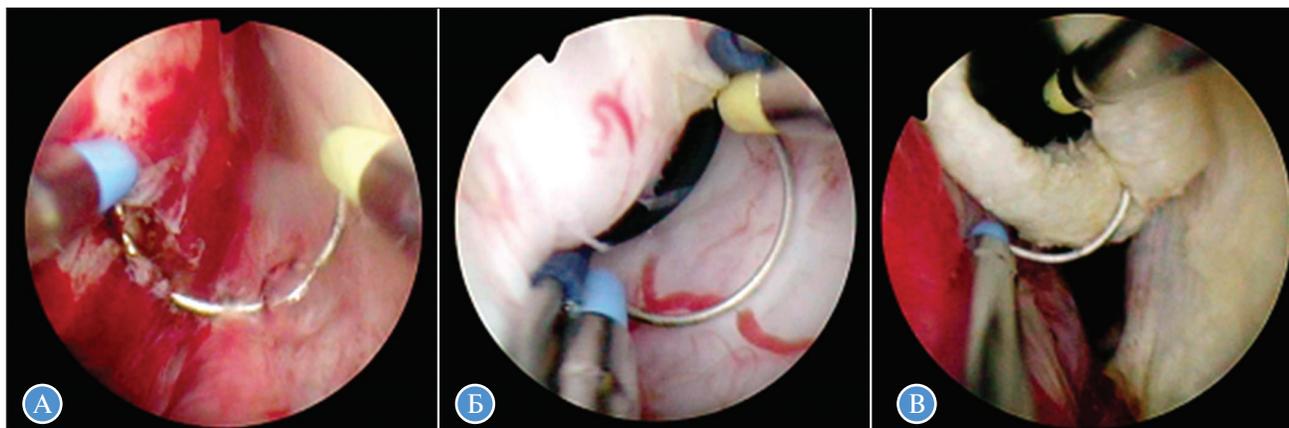


Рис. 2. Основные этапы плазменной трансуретральной энуклеации простаты при доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров: А — циркулярное рассечение слизистой в области шейки мочевого пузыря и апикальной части; Б — механическое отделение левой доли железы от капсулы; В — резекция вылушенной доли

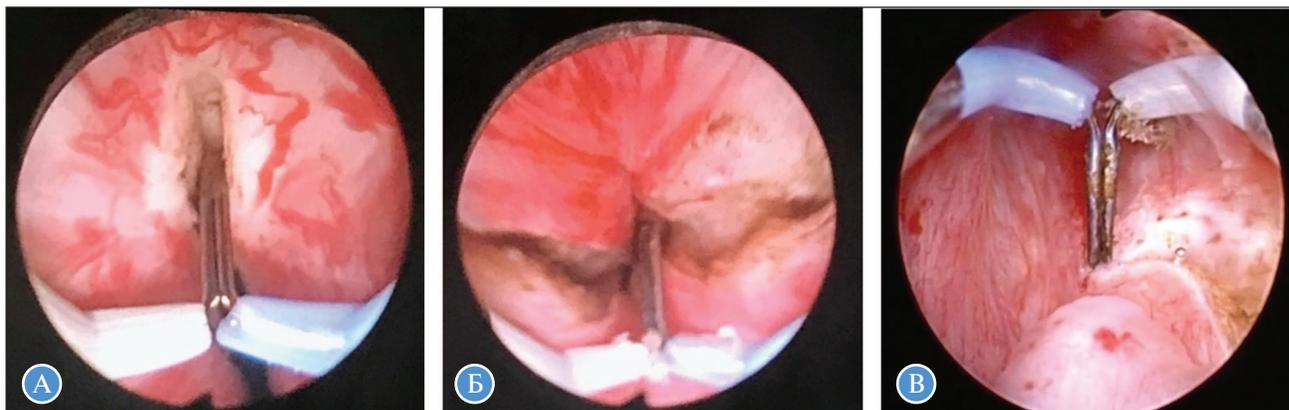


Рис. 3. Модификация первого этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты при доброкачественной гиперплазии простаты больших и гигантских размеров с сохранением наружного сфинктера уретры: А — разрез от шейки МП в дистальном направлении по передней поверхности; Б — боковые разрезы на 13 и 23 часах УЦ; В — циркулярное рассечение слизистой вокруг семенного бугорка до точки боковых разрезов

с травмой части сфинктера уретры. Последующие этапы операции производятся по стандартной схеме плазменной трансуретральной энуклеации простаты (рис. 3).

Схема комплексной профилактики поздних дизурических и обструктивных осложнений трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты

Схема разработана на основе изучения патогенетических механизмов, показаний и результатов применения препарата ГК в урологии для лечения циститов. Раствор ГК применялся в соответствии с инструкцией с периодичностью 1 раз в неделю под гистологическим контролем препаратов, полученных посредством ТУР-биопсии из ложа удаленной ДГП в различные сроки (во время операции, 6-, 8-, 12-, 16-, 24-я нед после операции). Схема предусматривает проведение первых двух инстилляций в условиях стационара в половинной дозировке (20 мг / 25 мл) в целях установления безопасности и переносимости препарата и последующих инстилляций — амбулаторно с периодичностью 1 раз в неделю в полной дозировке (40 мг / 50 мл). Время экспозиции раствора в МП — 1,5–2 ч, длительность применения зависит от объема удаленной ДГП. Экспериментально установлено, что для пациентов после П-ТУРП при неосложненных формах ДГП достаточно шести инстилляций препарата, что при кратности их выполнения 1 раз в неделю соответствует 5–6 послеоперационным неделям. После плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП большого объема (площадь раневой поверхности ложа удаленной аденомы больше), при осложненных формах ДГП и сочетанных операциях продолжительность применения препарата увеличивается до 9–10 нед (9–10 инстилляций). Комплексная профилактика поздних дизурических и обструктивных осложнений, согласно протоколу, также предусматривает применение стандартной медикаментозной терапии, включающей антибактериальные препараты (цефалоспорины 3-го поколения) и гемостатики в течение пребывания в стационаре, а также антикоагулянты, после выписки в течение 10 дней перорально — антибиотик фторхинолонового ряда.

Исходы исследования

Альтернативность плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ОПЭ при ДГП большого и гигантского размера подтверждается статистически сходными

критериями радикальности и долгосрочной клинической эффективности на сроке свыше 3 мес (объем удаленной ткани, отсутствие инфравезикальной обструкции после операции, сходная динамика урологических показателей — максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) и объем остаточной мочи (PVR), баллы по шкалам IPSS и QOL после операции), а также сопоставимой частотой ранних инфекционно-воспалительных осложнений и случаев недержания мочи в отсроченном периоде. При этом минимальная инвазивность плазменной трансуретральной энуклеации простаты способствует полному избавлению от опасных интраоперационных и ранних осложнений (массивное кровотечение, ТУР-синдром), уменьшению интраоперационной кровопотери в 1,5 раза, сокращению срока дренажа МП в 3,8 раза, ускорению восстановления нарушенного мочеиспускания в 1,7 раза и нормализации состава мочи в 1,2 раза. Достигнутые клинические результаты позволяют сократить сроки пребывания в стационаре в 3 раза и период восстановления трудоспособности пациентов — в 1,6 раза, что свидетельствует о более высокой социальной и экономической эффективности плазменной трансуретральной энуклеации простаты.

В целях обоснованного выбора метода плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских объемов разработана методика прогнозирования длительности послеоперационного периода и вероятности развития осложнений данного оперативного метода. Методом регрессионного анализа установлено, что в зависимости от значений факторов риска (исходных параметров пациентов) длительность послеоперационного периода может варьировать в пределах 2,9–13,4 койко-дня, а вероятность осложнений при наиболее благоприятных значениях указанных факторов составляет не более 0,2%.

Преимущество модифицированной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты, ассоциируемой с ее большей безопасностью в аспекте сохранности структур периуретральной зоны, проявляется в минимизации риска развития послеоперационного стрессового недержания мочи. Полное удержание мочи в первые трое послеоперационных суток после удаления уретрального катетера отмечено у 82,5% пациентов (против 1,4% в группе стандартной техники операции), к выписке из стационара соотношение пациентов с восстановленной континенцией составило 2:1.

Комплексная медикаментозная профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменных трансуретральных операций, включающая помимо стандартной терапии курс инстилляций в МП раствора препарата ГК «Уро-Гиал» по патоморфологически обоснованной схеме, позволяет ускорить процесс эпителизации ложа удаленной ДГП после П-ТУРП в 4 раза, после плазменной трансуретральной энуклеации простаты — в 2 раза, избавиться от дизурических осложнений на 6-й нед после П-ТУРП и на 12-й нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты икратно снизить риск рубцовых осложнений, тем самым повышая эффективность проведенного лечения, особенно при осложненных формах и сочетанных оперативных вмешательствах.

Методы регистрации исходов

Для сравнительного анализа исходов оперативного вмешательства статистическому анализу подвергались следующие показатели: время операции (мин); объем кровопотери (мл); объем удаленной ткани ДГП (см³); послеоперационный дренаж мочевого пузыря (дни); ранние и отсроченные послеоперационные осложнения (% в группах); сроки послеоперационного пребывания в стационаре (дни); сроки восстановления трудоспособности (дни). В послеоперационном периоде (первые дни после операции, через 1, 3, 6 и 12 мес) в тех же группах пациентов регистрировалась динамика исходных показателей, таких как Q_{\max} (мл/с) по данным урофлоуметрии, PVR (мл) по данным трансректального УЗИ, уровень простат-специфического антигена в сыворотке крови (ПСА, нг/мл), а также критерии клинической и социальной эффективности — баллы по шкалам IPSS (с оценкой ирритативного и обструктивного компонентов) и QOL.

На третьем и четвертом этапах исследования для углубленного анализа скорости восстановления функции мочеиспускания использовались методы оценки функционального состояния детрузора, методы самооценки параметров суточного мочеиспускания по дневникам пациентов (частота мочеиспусканий и ургентных позывов в сутки, разовый объем мочи), удержание мочи после удаления уретрального катетера в раннем периоде (до 7 сут), суточная потребность в прокладках (медиана и штуки, %), лабораторные данные посева мочи (наличие/отсутствие признаков воспаления, % в группах).

По результатам цистометрии регистрировались следующие показатели: давление внутри МП; внутрибрюшное давление; давление детрузора; показатели давления в зависимости от максимальной скорости мочеиспускания (Q_{\max}); объем остаточной мочи (PVR). Гиперактивность детрузора была интерпретирована как результат недержания мочи вследствие повышенного давления детрузора, в том числе миоклонического давления, при регистрации симптомов наполнения и низкой Q_{\max} .

Для третьего этапа также проведено патоморфологическое исследование участков тканей из ложа удаленной ДГП, взятых во время операции и на 6-, 8-, 12-, 16- и 24-й нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты. Изучение стадии эпителизации предусматривало определение степени завершенности фазы эпителизации в 8–14 гистологических срезах из каждого биоптата (табл. 1).

В соответствии со стадиями заживления раны оценка фазы эпителизации ложа ДГП включала три градации признака: 1 — фаза эпителизации завершена; 2 — фаза эпителизации не наступила; 3 — фаза эпителизации завершена не полностью. Для статистического анализа

оценивали долю гистологических срезов, в которых отмечались признаки полной (неполной) эпителизации или ее отсутствие от общего числа исследованных срезов каждого биоптата.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проведена для определенных этапов в рамках диссертационных исследований. В частности, применение зарегистрированного лекарственного средства ГК проводилось в соответствии с официальным разрешением этического комитета НГМА Минздрава России (сейчас Приволжский исследовательский медицинский университет) по проведению научных исследований с участием человека и/или животных в качестве объекта исследования (протокол № 8 от 25 сентября 2014 г.). В этих целях было предпринято патоморфологическое исследование участков тканей из ложа аденомы, взятых во время и после оперативного вмешательства. Задачей данного этапа исследования была оценка стадии заживления операционной раны и степени эпителизации ложа аденомы простаты через определенные промежутки времени после операции. Ввиду инвазивности манипуляции гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов с их добровольного информированного согласия. Совершенствование техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты для уменьшения послеоперационного стрессового недержания мочи одобрено заседанием комитета по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 1 от 18 января 2021 г.). На этапах отбора групп ограничили письменным информированным согласием пациентов на включение в исследование.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. На первом, втором и четвертом этапах исследования для сравнения пациенты отбирались в группы (основная и контрольная) методом парного дизайна с равным количеством наблюдений и максимальной сопоставимостью исходных параметров — возраст, баллы IPSS, баллы QOL, объем ПЖ (см³), Q_{\max} (мл/с), ПСА (нг/мл), объем остаточной мочи (мл), койко-день до операции, осложнения ДГП и интеркуррентные заболевания (% в группах).

На первом этапе сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ОПЭ (по 122 пациента в группах) проводилось без дополнительного определения необходимого объема выборки, отбор произведен методом «случай—контроль» путем подбора исходных данных текущего наблюдения и ретроспективных данных пациентов (источники — Медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у) и протоколы оперативного вмешательства). Для разработки методики прогнозирования результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты использованы исходные параметры экспериментальной выборки первого этапа исследования (122 пациента).

На третьем этапе для анализа эффективности комплексной схемы медикаментозной профилактики поздних осложнений отбор пациентов в основные (25 пациентов после П-ТУРП и 26 — после плазменной трансуретральной энуклеации простаты) и контрольные (по 75 пациентов в каждой) группы проведен с применением классической формулы бесповторного отбора при альтернативном распределении результирующего признака (дизурические осложнения после ТУРП при ДГП), что обеспечило репрезентативность выборки и достоверность результа-

Таблица 1. Сроки и стадии эпителизации раневой поверхности по данным гистологического исследования биоптатов ложа удаленной доброкачественной гиперплазии простаты после плазменных трансуретральных резекции простаты (П-ТУРП) и плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП), % от числа гистологических срезов каждого препарата

Послеоперационные сроки и стадии эпителизации	После П-ТУРП		p	После П-ТУЭП		p
	О ** (n = 13)	К*** (n = 14)		О** (n = 9)	К*** (n = 12)	
6 нед						
Полная (во всех срезах)	100±0,0	0,0±0,0	0	66,7±5,7	0,0±0,0	<0,001*
Неполная В том числе, % от числа срезов:	0,0±0,0	35,7±4,8	0,016*	33,3±5,7	0,0±0,0	0,031*
• до 50	0,0±0,0	35,7±4,8	0,016*	22,2±3,3	0,0±0,0	0,094
• более 51	0,0±0,0	0,0±0,0	0	11,1±1,2	0,0±0,0	0,258
Признаки эпителизации отсутствуют	0,0±0,0	64,3±5,3	<0,001*	0,0±0,0	100±0,0	—
<i>Всего</i>	100	100	—	100	100	—
8 нед						
	—	К (n = 10)	—	О (n = 7)	К (n = 9)	—
Полная (во всех срезах)	—	10,0±1,0	—	85,7±9,9	0,0±0,0	<0,001*
Неполная/отсутствие	—	90,0±10,4	—	14,3±2,3	100±0,0	<0,001*
<i>Всего</i>	—	100	—	100	100	—
12 нед						
	—	К (n = 9)	—	О (n = 6)	К (n = 7)	—
Полная (во всех срезах)	—	44,4±7,3	—	100,0±0,0	28,6±3,1	0,050
Неполная/отсутствие	—	55,6±9,2	—	0,0±0,0	71,4±8,28	0,050
<i>Всего</i>	—	100	—	100	100	—
16 нед						
	—	К (n = 8)	—	—	К (n = 9)	—
Полная (во всех срезах)	—	87,5±10,1	—	—	88,9±10,3	—
Неполная/отсутствие	—	12,5±1,6	—	—	11,1±1,2	—
<i>Всего</i>	—	100	—	—	100	—
24 нед						
	—	К (n = 7)	—	—	К (n = 6)	—
Полная (во всех срезах)	—	100±0,0	—	—	100±0,0	—
<i>Всего</i>	—	100	—	—	100	—

* Различия статистически значимы (p ≤ 0,05).

** Основная группа.

*** Контрольная группа.

тов оценки. При патоморфологическом исследовании для оценки эффективности стимуляции репаративных процессов в ложе удаленной аденомы препаратом ГК в конечной выборке приняли участие 22 пациента из экспериментальных групп и 26 из контроля (стандартная терапия без применения ГК). Цитоскопия с ТУР-биопсией выполнялась в сроки проведения комплексного уродинамического обследования. Через 6 нед после операции были изучены результаты гистологии 27 пациентов после П-ТУРП и 21 — после плазменной трансуретральной энуклеации простаты; через 8 нед — 10 и 16; 12 нед — 9 и 13; 16 нед — 8 и 9; 24 нед — 7 и 6 пациентов соответственно. Учитывая небольшие объемы наблюдения, полученные показатели подвергнуты углубленному статистическому анализу, позволившему рассчитать прогностические коэффициенты скорости заживления операционной раны и тем самым подтвердить результаты, полученные на малых выборках пациентов.

На четвертом этапе при изучении эффективности модифицированной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты размер выборки не определялся, достоверность сравнения обеспечивалась подбором пациентов методом «случай—контроль» при текущем наблюдении (по 74 пациента в группе).

Достоверность совпадений (до начала эксперимента) и различий характеристик сравниваемых выборок (после окончания эксперимента), измеренных в шкале отношений, определялась с помощью критерия Уилкоксона—Манна—Уитни. Различие характеристик сравниваемых выборок считалось достоверным при p ≤ 0,05.

Методы статистического анализа данных. Обработка данных на сравнительных этапах исследования проводилась с применением стандартного комплекса математико-статистических методов: расчет относительных и средних величин, стандартных ошибок и отклонений от средней, а также числовых характеристик вариационных рядов (дисперсии, среднего квадратического отклонения, коэффициентов вариации, асимметрии и эксцесса) и показателей оценки динамических рядов (темпа прироста, убыли и др.).

Выбор метода оценки достоверности различий сравниваемых показателей основывался на предварительном анализе нормальности распределения выборок, проведенном на каждом этапе по основному изучаемому признаку — исходному объему ДГП, либо частоте поздних дизурических осложнений, либо случаев стрессовой инконтиненции. При доказанном нормальном распределении признака в выборках использовали параме-

трический t -критерий Стьюдента, при асимметрии — непараметрический критерий Манна–Уитни. В частности, для оценки эффективности стимуляции репаративных процессов в ложе удаленной аденомы препаратом ГК применен t -критерий Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга. Полученные результаты сравнивались с табличными величинами с учетом степеней свободы и количества числа наблюдений, определялась значимость различий (p), которые считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Для разработки методики прогнозирования результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты (наиболее информативные клинические характеристики проведенных операций — длительность послеоперационного периода и вероятность развития осложнений) использовались: множественный регрессионный анализ; бинарная логистическая регрессия; факторный анализ, включая анализ главных компонент; иерархический кластерный анализ. При подборе многомерных статистических методов, оценивающих зависимость оценок результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты от отдельных факторов, в качестве независимых переменных (предикторов) использовались: возраст пациента; объем ПЖ (см^3); балльная оценка по шкалам оценки СНМП IPSS (обструктивная и ирритативная симптоматика) и качества жизни QOL; уровень простатоспецифического антигена ПСА (нг/мл); количество остаточной мочи (мл); максимальная скорость потока мочи Q_{\max} (мл/с).

Для обобщения результатов оценок параметров плазменной трансуретральной энуклеации простаты в зависимости от отдельных факторов проведена процедура факторного анализа, позволившая сконцентрировать множество признаков в несколько главных компонент. Для выделения из первоначальной совокупности пациентов групп, сходных по результатам оценки компонент, полученных в ходе процедуры факторного анализа, использовался иерархический кластерный анализ.

Все избранные методики статистического анализа применялись только после получения статистического подтверждения их приемлемости.

Учет и первичная обработка данных, набор текста, форматирование, представление данных в форме таблиц и графиков осуществлялись на базе приложения MS Office 2010, включая приложение MS Word и MS Excel из пакета офисных программ компании MS Office. Учитывая 12-летнюю продолжительность исследования на этапах для обработки данных использовалось различное программное обеспечение персональных компьютеров: операционная система Windows 10 20H2 и 21H2 с пакетом статистической обработки данных SPSS 12.0.2 и SPSS 13, русифицированными версиями систем STATISTICA 10.0 (компании StatSoft) и STATISTICA 13.0 (компании TIBCO).

Результаты

Объекты (участники) исследования

На всех этапах сравнительный анализ между группами пациентов (отобранных на плазменную трансуретральную энуклеацию простаты и ОПЭ, плазменную трансуретральную энуклеацию простаты с профилактикой препаратами ГК и без нее, плазменную трансуретральную энуклеацию простаты с модифицированным первым

этапом и стандартной техникой) проведен для оценки операционных, общих и отсроченных результатов, включая критерии клинико-социальной эффективности. Все исходные медианные характеристики пациентов сравнимых групп были статистически сопоставимы ($p > 0,05$): возраст варьировал в пределах 65,9–69,7 года; объем ПЖ — 113,8–116,5 см^3 (min — 80, max — 251 см^3); уровень ПСА — 3,8–5,1 нг/мл; Q_{\max} — 8,9–11,6 мл/с; PVR — 115,2–134,0 мл; баллы IPSS — 20,1–26,3 (в том числе обструктивный компонент — 16,1–16,8; ирритативный — 8,6–8,9 балла); баллы QOL — 4,8–5,3; койко-дни до операции — 1,5–1,6; доля осложненных форм ДГП (эпизиостомы, камни МП, острая задержка мочи) — 28,2–35,1%; доля признаков гиперактивности детрузора — 46–48%; доля признаков воспаления по данным посева мочи — 36,6–57,7%; число мочеиспусканий в сутки — 8,7–9,7; разовый объем мочи — 192–200 мл; средняя частота urgentных позывов — 1,8–2,2; доля сопутствующих заболеваний и состояний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и пр.) — 70,2–74,3%.

Для этапов исследования, проведенных в 2008–2012 гг., методом точек разделения на основе иерархического кластерного анализа верхней допустимой границей объема ПЖ для выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты был принят объем 275 см^3 , что учитывалось при отборе пациентов в группы. В настоящее время ограничений по объему ДГП для плазменной трансуретральной энуклеации простаты нет.

Основные результаты исследования

На этапе изучения альтернативности [13] ОПЭ и плазменной трансуретральной энуклеации простаты и его преимуществ при ДГП свыше 80 см^3 установлено достоверное снижение объема интраоперационной кровопотери в среднем на 156 мл ($p < 0,001$), сроков дренирования МП — на 7,9 сут ($p < 0,002$), что определило более выраженную месячную динамику Q_{\max} ($p < 0,031$), оценок по шкалам IPSS ($p < 0,031$) и QOL ($p < 0,008$), ускоренную выписку пациентов (в среднем на 8 дней, $p < 0,001$) и восстановление трудоспособности (в среднем на 9 дней, $p < 0,002$) (табл. 2).

По числу других оцениваемых параметров также определена разность, но она не была статистически достоверной ($p > 0,05$). Так, частота ранних осложнений сократилась на 4,2% в группе, сроки дизурических расстройств после удаления уретрального катетера — на 2,3 дня. В качестве недостатков плазменной трансуретральной энуклеации простаты в сравнении с ОПЭ отмечены увеличение времени операции в 1,8 раза ($p < 0,001$), достаточно высокие доли позднего недержания мочи (3,3%, $p < 0,05$) и рубцовых осложнений в зоне шейки МП (4,1%, $p < 0,016$).

При прогнозировании вероятности осложнений и длительности послеоперационного лечения после плазменной трансуретральной энуклеации простаты в случае больших и гигантских ДГП по результатам факторного анализа выделены три фактора из восьми независимых переменных-предикторов (возраста пациента, балльной оценки по шкалам IPSS и QOL, уровня ПСА, объема ПЖ, объема остаточной мочи, Q_{\max}). Первый фактор объединил параметры лабораторных и инструментальных исследований, при этом наибольшее значение установлено для объема остаточной мочи. Во втором факторном компоненте наибольшее значение имеет QOL, в третьем — возраст пациента (табл. 3).

Таблица 2. Сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП) и открытой простатэктомии (ОПЭ) при объеме доброкачественной гиперплазии простаты 80–250 см³, медиана и %

Показатель	П-ТУЭП (n = 122)	ОПЭ (n = 122)	p
Время операции, мин	129,6±4,8	72,9±3,3	<0,001*
Объем кровопотери, мл	110,2±3,0	265,9±5,5	<0,001*
Дренаж мочевого пузыря, дни	2,8±0,2	10,7±1,8	<0,002*
Ранние осложнения, %	5,7±2,1	9,9±2,7	0,270
Дизурия после удаления уретрального катетера, дни	3,5±0,2	5,8±0,4	0,854
Осложнения после операции, %:	7,4±1,4	14,8±1,9	<0,05*
Через 1 мес В том числе:			
• инфекционно-воспалительные осложнения	0,0±0,0	2,5±1,4	0,071
• рубцовые осложнения в периуретральной зоне	4,1±0,9	0,8±0,8	<0,05*
• недержание мочи	3,3±1,5	1,6±1,1	0,016*
Через 6 мес	8,2±2,5	13,9±3,1	0,435
Через 12 мес	4,9±2,0	7,4±2,4	0,782
Q _{max} после операции, мл/с:			
Через 1 мес	20,9±0,4	18,6±0,4	<0,031*
Через 6 мес	21,3±0,4	20,7±0,4	0,290
IPSS после операции, баллы:			
Через 1 мес	2,5±0,1	3,1±0,2	0,008*
Через 6 мес	1,6±0,1	1,8±0,1	0,159
Послеоперационный срок госпитализации, дни	4,2±0,2	12,1±0,3	<0,001*
Сроки восстановления трудоспособности, дни	13,9±0,4	22,7±1,8	<0,002*

* Различия статистически значимы (p ≤ 0,05).

Таблица 3. Преобразованная матрица факторных нагрузок

	Параметр	Факторные нагрузки
Первый компонент «Данные лабораторных и инструментальных исследований»	Объем остаточной мочи	0,713
	УЗ объем простаты	0,553
	Q _{max}	0,516
	ПСА	0,514
Второй компонент «СНМП и качество жизни с доброкачественной гиперплазией предстательной железы»	QOL	0,658
	IPSS (обструктивные симптомы)	0,570
	IPSS (ирритативные симптомы)	0,568
Третий компонент «Возраст»	Возраст пациента	0,614

Посредством уравнений бинарной линейной регрессии получены значения коэффициентов и константа уравнений для определения длительности послеоперационного лечения и вероятности осложнений в зависимости от выраженности отдельных факторов, корректность прогнозирования — 90,4%. Для выделения из первоначальной совокупности пациентов групп, сходных по результатам оценки компонентов после процедуры факторного анализа, использовали иерархический кластерный анализ.

В результате первый кластер образуют 31,8% пациентов с относительно высокими оценками значений рассматриваемых факторов, второй — 50,7% с низкими оценками, третий — 17,5% пациентов с неоднозначными оценками (например, при хорошем значении фактора «Показатели оценки качества жизни с доброкачественной гиперплазией предстательной железы» имеются низкие

оценки факторов «Данные лабораторных и инструментальных исследований» и «Возраст пациента», что может свидетельствовать о так называемой молчащей патологии, которая субъективно не определяется, и это должно вызывать наибольшую диагностическую настороженность). Кластеризация множества единиц наблюдения в однородные (по направленности влияния факторов) группы пациентов позволила получить следующие результаты: для пациентов второго кластера максимальная длительность послеоперационного периода составит 2,9; третьего кластера — 13,4 койко-дня; вероятность осложнений для второго кластера составляет не более 0,2%, тогда как в третьем кластере может достигать 100%.

В целях профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты разработана схема комплексной медикаментозной послеоперационной профилактики. После

электрохирургического лечения ДГП остается раневая поверхность, покрытая термально поврежденным слоем тканей, которые при заживлении раны отторгаются, ложе аденомы заполняется грануляционной тканью, со стороны слизистой МП и уретры нарастает уротелий, снижается раздражающее воздействие мочи на нервные окончания в шейке МП и простатическом отделе уретры, что способствует уменьшению ирритативной симптоматики и дизурии. Сроки образования нового уротелиального покрова зависят от объема удаленной ткани и риска присоединения инфекции и, по данным исследования, варьируют от 4 до 20 нед. Препараты ГК являются внешним стимулятором созревания грануляционной ткани, что и стало предметом экспериментального изучения ее возможностей в аспекте избавления пациента от поздних осложнений плазменной трансуретральной энуклеации простаты.

Анализ результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты в группах с комплексной и стандартной (контроль) схемами профилактики осложнений показал, что клинический эффект инстилляций препарата ГК наиболее выражен и достоверно отличается с контролем на сроках до 3 мес после операции: объем остаточной мочи *PVR* сократился в 60,6 раза (в контроле — в 14,2 раза; $p = 0,030$); obstructивные симптомы IPSS — в 16,8 раза (в контроле — 8,5; $p = 0,039$), ирритативные симптомы — в 2,5 раза (в контроле — 1,6; $p < 0,001$); Q_{\max} возросло в 3 раза (в контроле — в 2,7 раза; $p = 0,014$). В группе после применения препарата ГК через 1,5 мес среднесуточная частота мочеиспусканий сократилась в 2 раза (в контроле — в 1,7 раза), разовый объем мочи возрос в 2,5 раза (в контроле — в 1,8 раза). По частоте ранних осложнений сравнение показателей было неинформативным. В поздние послеоперационные сроки межгрупповая разность показателей по осложнениям достоверна (11,5 против 29,3% в контроле), что демонстрирует клинический эффект ГК. На первом обследовании дизурические осложнения в основных группах (трансуретральная резекция и трансуретральная энуклеация простаты) ТУР и ТУЭБ отмечены менее чем у четверти пациентов (23,5%), в контроле — у половины (50,7%). В каждом 3–4-м случае отмечались дневная и ночная поллакиурия, в каждом 10-м — императивные позывы на мочеиспускание. Через 3 мес по окончании курса инстилляций ГК нарушения мочеиспускания единичны (5,9%), при стандартной медикаментозной схе-

ме — у пятой части пациентов (20,0%). Отсроченные obstructивные осложнения как результат длительной послеоперационной дизурии отмечены только в контроле — 8 случаев рубцовой деформации шейки МП и 2 — стриктуры уретры, в 3 случаях для устранения obstructии потребовалась ТУР шейки МП.

Ввиду инвазивности манипуляции гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ ПЖ. У всех пациентов, подвергшихся повторному гистологическому исследованию, манипуляция проводилась на основании их письменного добровольного информированного согласия. Через 6 нед после операции были изучены результаты гистологии препаратов ПЖ 27 пациентов после БТУР и 21 — после ТУЭБ; через 8 нед — 10 и 16 пациентов соответственно; 12 нед — 9 и 13; 16 нед — 8 и 9; 24 нед — 7 и 6 пациентов (см. табл. 1). Гистологическое исследование биопсийных препаратов из ложа аденомы в сравниваемых группах доказало ускорение созревания грануляционной ткани с последующей эпителизацией ложа аденомы при внешней стимуляции препаратом ГК (рис. 4).

На основе полученных данных были патогенетически и гистологически обоснованы сроки и дозы внутривезикулярных инстилляций препарата ГК, позволяющие ускорить процесс восстановления мочеиспускания после П-ТУРП в 4 раза, после плазменной трансуретральной энуклеации простаты — в 2 раза. Итогом стала схема комплексной периоперационной профилактики поздних осложнений эндоскопических операций, включающей, помимо антибактериальных, гемостатических и антикоагулянтных препаратов, внутривезикулярное введение раствора ГК в количестве 5–6 инстилляций после П-ТУРП при неосложненных формах ДГП и 9–10 — после плазменной трансуретральной энуклеации простаты и при осложненных формах и сочетанных операциях (рис. 5). Гистологическое исследование проводилось на выборочном контингенте пациентов, перенесших операции БТУР и ТУЭБ ПЖ. Через 6 нед после операции были изучены результаты гистологии препаратов ПЖ 27 пациентов после БТУР и 21 — после ТУЭБ; через 8 нед — 10 и 16 пациентов соответственно; 12 нед — 9 и 13; 16 нед — 8 и 9; 24 нед — 7 и 6 пациентов (см. табл. 1).

Модификация этапа доступа к ПЖ при выполнении плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских объемов разработана

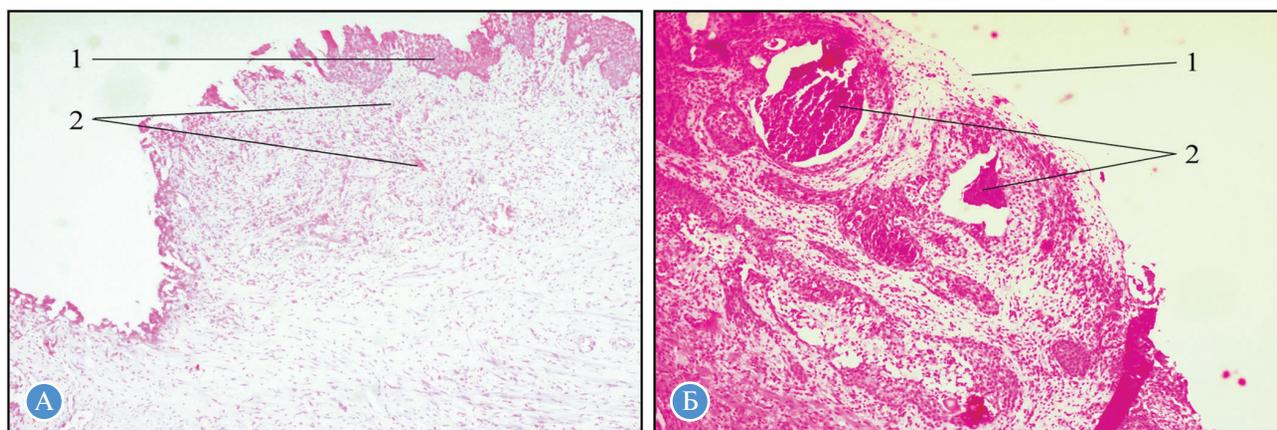


Рис. 4. Гистологический срез тканей ложа удаленной доброкачественной гиперплазии простаты через 6 нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты: А — с признаками эпителизации (1 — эпителизованная поверхность; 2 — образовавшиеся мелкие сосуды в грануляционной ткани); Б — без признаков эпителизации (1 — гнезда Брунны; 2 — грануляционная ткань)

Ранний п/о период

Стандартная медикаментозная схема:

1. Антикоагулянты — 2–3 п/о дня («Клексан» 4000 Анти-Ха МЕ)
2. Гемостатики — 5–7 п/о дней («Этамзилат» 12,5% раствор);
3. Антибиотики — 5–7 п/о дней (цефалоспорины 3-го поколения, аминогликозиды, фторхинолоны)

+

Внутрипузырное введение препарата ГК «Уро-Гиал»:

- 1-я инстилляция — на 2–3 п/о день — 20 мг;
2-я инстилляция — на 5–7 п/о день (перед выпиской) — 20 мг

Выписка из стационара — 5–7 п/о день на амбулаторный этап профилактики

4. Антибиотики (фторхинолоны, цефалоспорины, нитрофураны) — 10 дней

+

Последующие инстилляции от 6 до 10 (в зависимости от объема оперативного вмешательства) с частотой 1 раз в неделю в дозировке 40 мг

При сохранении симптомов дизурии — на 6–10 п/о нед КУДИ, цистоскопия, с возможной ТУР биопсией и по результатам гистологии биоптата ложа аденомы

Продолжение инстилляций «Уро-Гиал» — 40 мг — 1 раз в нед

Стандартное лечение расстройств мочеиспускания — альфа-1-адреноблокаторы и М-холинолитики и др.

Рис. 5. Схема ведения пациентов с плазменной трансуретральной энуклеацией простаты по поводу больших и гигантских доброкачественных гиперплазий простаты

Примечание. п/о — послеоперационный; КУДИ — комплексное уродинамическое исследование.

с целью минимизации травмы наружного уретрального сфинктера, и поэтому ее можно считать методом хирургической профилактики стрессовой инконтиненции в раннем послеоперационном периоде. Сравнение результатов операций в группах пациентов с модифицированной (основная группа) и стандартной (контрольная группа) плазменной трансуретральной энуклеацией простаты техникой показало отсутствие влияния нового доступа к ПЖ на основные операционные показатели. Время операции, сроки дренирования МП, объем кровопотери и объем удаленной ткани ДГП, послеоперационный койко-день, а также частота интраоперационных и ранних осложнений статистически не различались ($p > 0,05$).

В соответствии с целью наиболее важным критерием оценки результатов явилось изучение сроков восстановления континенции после удаления уретрального катетера. Отсутствие удержания мочи на сроке до 7 дней после декатетеризации определялось у 52,7% пациентов, оперированных стандартным методом плазменной трансуретральной энуклеации простаты, и только у 4,1% пациентов после модифицированной плазменной трансуретральной энуклеации простаты ($p < 0,001$). Преимущество модификации первого этапа техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты также подтверждено тестом с прокладками, потребность в которых в основной группе пациентов оказалась в среднем в 2,1 раза ниже, чем в контроле ($p < 0,001$). Недержание мочи, регистрируемое как в раннем, так и отсроченном послеоперационном периоде, в 3 раза чаще отмечалось среди пациентов после стандартной плазменной трансуретральной энуклеации простаты ($p = 0,039$) и, как правило, имело форму стрессовой инконтиненции. Динамика урологических показателей в ближайшем послеоперационном периоде показала высокую эффективность в обеих сравниваемых группах, в то же время некоторые показатели к моменту выписки в основной группе улучшились по сравнению

с исходными более значительно, чем в контроле. В частности, в группе модифицированной плазменной трансуретральной энуклеации простаты Q_{max} возрос в среднем на 99,5% (в сравнении с исходным 11,7 мл/с), в контроле — на 95,2% (исходно — 10,7 мл/с); $p = 0,014$. Средний балл по шкале IPSS в основной группе снизился на 86,7% (с 21 до 2,8 балла), в контроле — на 76,8% (с 24 до 5,6 балла); $p < 0,001$. Те же тенденции установлены в отношении качества жизни по шкале QOL: показатель в основной группе сократился на 75% (с 5,1 до 1,3 балла), в контроле — только на 57,3% (с 5,1 до 2,2 балла); $p < 0,001$ (табл. 4).

Анализ долгосрочной эффективности, проведенный на основе динамики урологических показателей в контрольные сроки обследования через 1, 3, 6 и 12 мес после операции, показал, что межгрупповое различие по восстановлению Q_{max} , IPSS и QOL сохраняется в течение первых трех послеоперационных месяцев, в дальнейшем разность показателей нивелируется ($p > 0,05$), и по истечению 12 мес в обеих группах пациентов приближено к физиологической норме, что свидетельствует о равной клинической эффективности сравниваемых техник операции плазменной трансуретральной энуклеации простаты в долгосрочной перспективе.

Нежелательные явления

На первом этапе исследования при сравнении результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты с ОПЭ время операции в основной группе оказалось в 1,8 раза большим ($p < 0,001$), однако это не повлияло ни на течение интраоперационного периода, ни на частоту осложнений, поэтому данный параметр при анализе исходов операции сочли незначимым.

На четвертом этапе в группе стандартной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты (контроль) наблюдалось достаточно редкое осложнение — разрыв стенки мочевого пузыря в брюшную по-

Таблица 4. Сравнение результатов модифицированной плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП-М) и стандартной техники плазменной трансуретральной энуклеации простаты (П-ТУЭП) при объеме доброкачественной гиперплазии простаты свыше 80 см³, медиана и % в группах

Показатель	П-ТУЭП-М (n = 74)	П-ТУЭП (n = 74)	p
Длительность операции, мин	80,11±3,62	85,68±4,13	0,309
Объем удаленной ткани, см ³	150,77±11,1	138,96±7,75	0,384
Объема кровопотери, мл	95,1 ±0,50	95,5 ±4,46	0,852
Сроки дренажа МП, ч	49,95±1,21	52,68±1,47	0,125
Удержание мочи после удаления уретрального катетера на 1-й послеоперационной неделе, %	54,05±5,79	1,35±1,34	<0,001*
Суточная потребность в прокладках (медиана), шт.	1,28±0,08	2,68±0,13	<0,001*
Интраоперационные осложнения, %:			
• без осложнений	94,59±2,63	91,89±3,17	0,510
• перфорация шейки МП	5,41±2,63	5,41±2,63	1,00
• вскрытие венозного синуса	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497
• разрыв мочевого пузыря	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497
Ранние послеоперационные осложнения, %:			
• без осложнений	91,89±3,17	86,49±3,97	0,291
• тампонада МП	8,11±3,17	13,51±3,97	0,265
Показатели перед выпиской (медиана):			
Объем остаточной мочи, мл	7,96±0,63	9,45±0,51	0,068
Q _{max} , мл/с	23,30±0,78	20,89±0,59	0,014*
Балл по шкале IPSS	2,78±0,25	5,55±0,32	<0,001*
Балл по шкале QOL	1,27±0,09	2,16±0,08	<0,001*
Койко-день после операции	5,70±0,10	5,93±0,11	0,113
Отсроченные осложнения, %:			
• без осложнений	90,54±3,40	79,73±4,67	0,064
• недержание мочи	5,41±2,63	16,22±4,28	0,039*
• стриктура	4,05±2,29	1,35±1,34	0,419
• геморрагический цистит	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497
• эпидидимит	0,00±0,00	1,35±1,34	0,497

Примечание. Различия статистически значимы при $p \leq 0,05$.

лость под давлением накопившегося газа. В результате развилась эмфизема брюшечки тонкого кишечника с перфорацией брюшины в проекции задней стенки мочевого пузыря и затеком промывной жидкости в левое забрюшинное пространство. Данное осложнение повлияло только на общие операционные параметры — время операции (270 мин) и послеоперационный дренаж (до 5 сут). Поскольку указанное осложнение не имело связи с проводимым медицинским вмешательством, данный случай не был исключен из выборки.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Альтернативность и преимущества плазменной трансуретральной энуклеации простаты при ДГП больших и гигантских размеров в сравнении с ранее применявшейся ОПЭ доказаны полным излечением от инфравезикальной обструкции, жизнеугрожающих состояний и тяжелых осложнений, при существенном снижении ранних осложнений, ускоренном восстановлении урологических показателей, общего состояния и трудоспособности па-

циента, ранней выписке из стационара, равных критериях медико-социальной эффективности в долгосрочной перспективе. Выбор плазменной трансуретральной энуклеации простаты для пациентов данной категории подтвержден при помощи разработанной методики прогнозирования длительности послеоперационного периода и вероятности развития осложнений. В целях снижения наиболее частых после трансуретральных операций на ПЖ ранних и отсроченных дизурических осложнений разработаны методы медикаментозной и хирургической профилактики: патогенетически и патоморфологически обоснованная схема внутрипузырных инстилляций препарата ГК и модификация плазменной трансуретральной энуклеации простаты на этапе создания доступа к ПЖ, позволяющая избежать травмы наружного уретрального сфинктера и тем самым предотвратить случаи стрессовой инконтиненции, что ускоряет восстановление качества жизни оперированных пациентов.

Обсуждение основного результата исследования

На пороге нового тысячелетия кардинально изменились подходы к хирургии во многих сферах медицины, в том числе и в урологии. Малоинвазивные методы за-

менили травматичные хирургические операции, сопряженные со множеством опасных и тяжелых осложнений. В хирургии ДГП на смену ОПЭ вначале пришла ТУРП, затем при удалении больших аденом начали использовать лазерные методы. Проводилось множество сравнительных исследований, подтвердивших эффективность новых методов, что стало основанием для включения их в периодически обновляемые международные и отечественные клинические рекомендации по лечению ненейрогенных СНМП, включая ДГП. Однако даже в последней версии этих рекомендаций плазменная трансуретральная энуклеация простаты при ДГП свыше 80 см³ пока не названа в качестве операции предпочтительного выбора из-за недостаточной доказательной базы. В связи с этим основной целью проведенного исследования стало изучение обоснованности, альтернативности и эффективности выполнения плазменной трансуретральной энуклеации простаты в сравнении с ОПЭ при ДГП большого и гигантского размера.

Сравнение результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ОПЭ при ДГП 80–250 см³ показало возможность радикального избавления от инфравезикальной обструкции и статистически равную частоту отсроченных осложнений для обоих методов операции, но в качестве преимуществ плазменного метода установлены значимое снижение кровопотери, минимальная частота периоперационных осложнений, сроков дренажа МП, ускоренное восстановление урологических показателей, состояния трудоспособности и качества жизни пациентов, что сокращает пребывание в стационаре и, соответственно, расходы на стационарное лечение.

Применение плазменной трансуретральной энуклеации простаты у пациентов данной категории обосновано методикой прогнозирования основных клинических результатов — длительности послеоперационного периода и вероятности развития осложнений. При помощи методов многомерного статистического анализа изучена взаимосвязь результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты с исходными клиническими параметрами пациентов. Методика имеет высокую степень корректности прогноза (90,4%) и предполагает прогнозирование результатов плазменной трансуретральной энуклеации простаты на индивидуальном и групповом уровнях с возможностью коррекции хирургической тактики.

В качестве недостатков плазменной трансуретральной энуклеации простаты определен достаточно высокий процент дизурических (3,3%) и рубцовых (4,1%; $n = 122$) осложнений, отражающихся на качестве оперативного лечения и жизни пациентов. Это определило дальнейшие этапы исследования — разработку, патогенетическое, гистологическое и клиническое обоснование и внедрение медикаментозных и хирургических методов профилактики наиболее частых осложнений.

При выполнении плазменной трансуретральной энуклеации простаты по поводу ДГП недержание мочи в первые дни после удаления уретрального катетера встречается у 30–40% пациентов, и это считается физиологическим отклонением вследствие электротермического воздействия на рефлексогенную зону задней уретры и шейки МП. Отсутствие удержания мочи в течение первого послеоперационного месяца расценивается как осложнение оперативного лечения, что наблюдается у 13–15% оперированных пациентов. На сроках 3–6 мес недержание мочи отмечается в 3–9% случаев, оно может быть стрессовым вследствие повреждения наружного уретрального сфинктера, ургентным вследствие гиперактивности

детрузора или смешанным. Эти осложнения не являются жизнеугрожающими, но существенно снижают клинико-экономические показатели проведенного оперативного лечения и качество жизни оперированных пациентов, требуют медикаментозной коррекции в целях ослабления тонуса детрузора и повышения сократительной активности наружного сфинктера либо хирургической коррекции — имплантации искусственного сфинктера, слинговых и петлевых систем и др.

Согласно достаточно изученному на сегодняшний день патогенезу поздней дизурии, скорость восстановления поврежденных тканей в ложе удаленной аденомы зависит от интенсивности образования гликозаминогликанов, в частности от ГК, стимулирующей вторую и третью фазы заживления хирургических ран: созревание грануляционной ткани и образование нового эпителиального покрова. Репаративные свойства ГК известны уже давно, в урологии для лечения цистита с 2010 г. успешно используется препарат ГК «Уро-Гиал». Основываясь на сходстве патогенеза дизурических расстройств при цистите и после ТУРП, предпринято экспериментальное изучение эффективности данного препарата в качестве дополнения к стандартной медикаментозной схеме лечения.

Серия клинических экспериментов, включавших гистологическое подтверждение фазы репаративных процессов в срезах тканей ложа аденомы, показала, что при обычной медикаментозной схеме после П-ТУРП интенсивная эпителизация раневой поверхности ложа начинается на сроке 6-й нед и завершается к 16-й нед после операции. При плазменной трансуретральной энуклеации простаты площадь раневой поверхности больше из-за большего объема удаленной ткани, эпителизация начинается на 12-й нед и заканчивается только на 18–24-й нед. И все это время пациентов беспокоят расстройства мочеиспускания ирритативного характера. В результате проведенного исследования получено клиническое подтверждение, что внутривезикулярное введение ГК ускоряет фазы созревания грануляционной ткани и эпителизации, и это способствует полному избавлению от инконтиненции уже на 6-й нед после П-ТУРП и на 12-й нед после плазменной трансуретральной энуклеации простаты, а также устранению риска развития поздних рубцовых деформаций периуретральной зоны и необходимости повторных коррекционных хирургических вмешательств. Итогом данного этапа стало внедрение патогенетически и патоморфологически обоснованной комплексной схемы послеоперационного ведения больных, дополненной интра- и послеоперационными внутривезикулярными инстилляциями препарата «Уро-Гиал» с указанием дозы и кратности выполнения данных манипуляций.

Стрессовое недержание мочи, как было указано выше, — достаточно частое осложнение, возникающее вследствие хирургического повреждения анатомической целостности наружного уретрального сфинктера на этапе создания доступа к гиперпластическим узлам ПЖ. Над повышением безопасности техники ТУЭП в настоящее время работают многие научные коллективы, однако большинство разработок относится к совершенствованию лазерных технологий (таких как энуклеация единым блоком, с низким энергопотреблением без прикосновения (n-blocco-touch), раннее апикальное высвобождение в блоке, четырехмерная энуклеация методом point—line—surface—volume (точка—линия—поверхность—объем)). Важно иметь в виду, что у лазерных

технологий другой способ рассечения тканей, к тому же в большинстве предложенных разработок результаты не оценивались с позиции частоты послеоперационной инконтиненции.

Модификация первого этапа плазменной трансуретральной энуклеации простаты, оцененная в рамках предпринятого исследования, заключается в изменении анатомических ориентиров с максимальным сохранением переднего фибростормального комплекса периуретральной зоны. На первом этапе плазменной трансуретральной энуклеации простаты вместо сплошного рассечения на 12 часах УЦ до апикальной области с последующей энуклеацией поврежденной части сфинктера вместе с остальной удаляемой тканью ПЖ предложен Y-образный разрез слизистой — от шейки МП до середины уретры по передней поверхности, продолжающийся двумя разрезами в правую и левую стороны до дистальной части простаты, что позволяет предотвратить пересечение волокон наружного сфинктера уретры и максимально сохранить область сфинктера в передней дистальной области при последующей энуклеации резецированных тканей ПЖ.

Анализ полученных результатов показал, что изменение формы первичного разреза и анатомических ориентиров на этапе доступа к ПЖ не влияет на общие операционные показатели — время операции, объемы резекции и кровопотери, сроки катетеризации МП и послеоперационный койко-день, так как эти показатели в основном зависят от объема ДГП. Преимущество модификации плазменной трансуретральной энуклеации простаты перед стандартной техникой заключается в значительном ускорении восстановления функции мочеиспускания (к моменту выписки из стационара соотношение пациентов с восстановленной континенцией было 2:1) и более высокой клинико-социальной эффективности в среднесрочной перспективе (до 3 мес после операции), что подтвердили более существенная динамика показателей Q_{max} , IPSS и QOL и трехкратное снижение отсроченной инконтиненции.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является, возможно, недостаточно репрезентативная выборка, так как определение необходимого объема наблюдений проводилось не на всех этапах и базой исследования был один урологический центр, специализирующийся на внедрении прогрессивных методов плазменной трансуретральной хирургии ДГП.

При анализе эффективности комплексной схемы профилактики поздних дизурических и рубцовых осложнений ограничением были высокая стоимость внутрипузырных инстилляций препарата ГК «Уро-Гиал» и инвазивность манипуляции ТУР-биопсии тканей ложа ДГП, необходимой для изучения скорости репаративных процессов. Поэтому результаты гистологии препаратов изучались на малом выборочном контингенте.

Заключение

Обобщение результатов ранее проведенных сравнительных исследований зарубежных и отечественных научных коллективов с результатами, полученными в итоге данного исследования, позволяет сделать вывод о полной альтернативности плазменной трансуретральной энуклеации простаты и ранее применяемой ОПЭ

при ДГП объемом свыше 80 см³ по критериям радикальности избавления от инфравезикальной обструкции и клинической эффективности в кратко- и долгосрочной перспективе. Преимущества плазменной трансуретральной энуклеации простаты — меньше инвазивности и объем кровопотери, ускоренное восстановление самостоятельного мочеиспускания, общего состояния, трудоспособности и качества жизни пациентов, минимальная частота послеоперационных осложнений, меньшие сроки госпитализации. Важным научным подспорьем для широкого внедрения плазменной трансуретральной энуклеации простаты в повседневную урологическую практику, в особенности для пациентов с большими и гигантскими объемами ДГП, их осложненным течением, с сердечно-сосудистым риском и коагулопатиями, является разработанная методика прогнозирования результатов данного эндоскопического вмешательства (длительности послеоперационной госпитализации и вероятности осложнений) в зависимости от исходных параметров пациентов.

Имеющиеся недостатки стандартной техники выполнения плазменной трансуретральной энуклеации простаты с успехом компенсируют апробированные и внедренные методы периоперационной профилактики наиболее частых осложнений дизурического и рубцового характера. Для предотвращения ранней послеоперационной стрессовой инконтиненции в нашей клинике с 2017 г. успешно используется модифицированная техника плазменной трансуретральной энуклеации простаты с измененным этапом доступа к гиперпластическим узлам ПЖ, позволяющая максимально сохранить область наружного уретрального сфинктера. Поздняя дизурия и рубцовые изменения периуретральной зоны эффективно предупреждаются комплексной схемой профилактики, включающей наряду со стандартной послеоперационной терапией применение внутривезикулярных инстилляций препарата ГК «Уро-Гиал» по клинически обоснованной схеме дозирования и кратности введения препарата.

Следует отметить, что первая часть исследования проведена в 2008–2012 гг., когда верхней допустимой границей исходного объема ПЖ для плазменной трансуретральной энуклеации простаты была определена как 275 см³. Сегодня ограничений по объему ДГП для выбора плазменной трансуретральной энуклеации простаты нет, и до 2019 г. данная операция успешно выполнена 82 пациентам с объемом ПЖ свыше 250 см³ (медиана — 313 см³, max — 610 см³). Проведенная работа не является конечной точкой исследования, поиски повышения эффективности новых методов малоинвазивной хирургии, модифицированных способов их выполнения для повышения эффективности и предотвращения осложнений продолжают и в настоящее время.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено за счет финансирования по месту работы автора.

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Благодарности. В выполнении двух последних этапов исследования принимал участие коллектив авторов урологического центра ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина»»: врач-уролог, к.м.н. Д.А. Сорокин и врач-уролог М.А. Володин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7984. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>
2. Аполихин О.И., Комарова В.А., Никушина А.А., и др. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2019. — № 2. — С. 4–13. [Apolikhin OI, Komarova VA, Nikushina AA, et al. Prostate diseases in the Russian Federation: Statistical data for 2008–2017. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2019;2:4–13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12>
3. Luo GC, Foo KT, Kuo T, et al. Diagnosis of prostate adenoma and the relationship between the site of prostate adenoma and bladder outlet obstruction. *Singapore Med J.* 2013;54(9):482–486. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2013168>
4. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Турин Д.Е., и др. Биполярная и лазерная эндоскопическая энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров // *Урология.* — 2020. — № 1. — С. 59–63. [Martov AG, Ergakov DV, Turin DE, et al. Bipolar and laser endoscopic enucleation of benign prostatic hyperplasia of large size. *Urology.* 2020;1:59–63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.59-63>
5. Lokeshwar SD, Harper VT, Webb E, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol.* 2019;8(5):529–539. doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2019.10.01>
6. *Урология. Российские клинические рекомендации* / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. — М.: Агентство медицинской информации «Медфорум», 2017. [Urologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Ed by YuG Alyaev, PV Glybochko, DYu Pushkar'. Moscow: Agentstvo meditsinskoi informatsii "Medforum"; 2017. (In Russ.)]
7. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2019.
8. Alawamlh OAH, Goueli R, Lee RK. Lower Urinary Tract Symptoms, Benign Prostatic Hyperplasia, and Urinary Retention. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):301–311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.005>
9. Maliakal J, Mousa EE, Menon V. Giant prostatic hyperplasia: fourth largest prostate reported in medical literature. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(2):e253–e256
10. Ojewola RW, Tijani KH, Fatuga AL, et al. Management of a giant prostatic enlargement: Case report and review of the literature. *Niger Postgrad Med J.* 2020;27(3):242–247. doi: https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_69_20
11. Rao J-M, Yang J-R, Ren Y-X, et al. Plasma kinetic enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia >80 mL: 12-month follow-up results of a randomized clinical trial. *Urology.* 2013;82(1):176–181. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.02.032>
12. Chen S, Zhu L, Cai J, et al. Plasma kinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: A randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol.* 2014;66(2):284–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.010>
13. Илькевич А.Г. Критерии альтернативности и научности как основа классификации альтернативных методов диагностики, лечения и профилактики (научный обзор) // *Журнал ГрГМУ.* — 2005. — № 3 (11). — С. 5–8. [Il'kevich A.G. Kriterii al'ternativnosti i nauchnosti kak osnova klassifikatsii al'ternativnykh metodov diagnostiki, lecheniya i profilaktiki (nauchnyi obzor). *Zhurnal GrGMU.* 2005;3(11):5–8. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сеvрюков Федор Анатольевич, д.м.н., профессор [*Fedor A. Sevryukov*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [**address:** 10/1, Minin and Pozharsky Sq., 603950, Nizhny Novgorod, Russia]; **e-mail:** fedor_sevryukov@mail.ru, **SPIN-код:** 5508-5724, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>

И.В. Решетов¹, Н.В. Сергеева², А.А. Сериков¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 70-летию академика РАН Евгения Лхаматсыреновича Чойнзонова

14 декабря 2022 г. исполнилось 70 лет Евгению Лхаматсыреновичу Чойнзонову — доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, директору НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, заведующему кафедрой онкологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Ключевые слова: юбилей, Евгений Лхаматсыренович Чойнзонов, онкология

Для цитирования: Решетов И.В., Сергеева Н.В., Сериков А.А. К 70-летию академика РАН Евгения Лхаматсыреновича Чойнзонова. Вестник РАМН. 2023;78(1):77–78. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7806>



Академик Е.Л. Чойнзонов является выдающимся онкологом, специалистом и признанным в России лидером в области лечения опухолей сложных локализаций, особенно органов головы и шеи. Им создана высокотехнологическая программа и разработаны методики органосохраняющего лечения опухолей челюстно-лицевой области, полости рта, гортани, глотки и щитовидной железы с использованием

не имеющих аналогов современных методов нейтронной и интраоперационной лучевой терапии на основе отечественного приборостроения (лечение прошли более 2 тыс. пациентов), а также других противоопухолевых методов. Это создало прецедент существенного повышения выживаемости пациентов.

Е.Л. Чойнзонов разработал методики реконструкции сложных, сквозных дефектов челюстно-лицевой области с использованием химерных (многокомпонентных) лоскутов с применением компьютерного моделирования и аддитивных технологий, создал индивидуальные хирургические шаблоны для моделирования аутотран-

сплантатов с учетом анатомических особенностей пациента. Им разработаны методики реконструктивных операций с использованием последних достижений в сфере медицинского материаловедения; выполнены работы по комплексной реконструкции челюстно-лицевой области с использованием тканеинженерных технологий, основу которых составляют формообразующие скаффолды; разработан новый класс пористо-проницаемых эндопротезов из никелида титана на тканевой и сетчатой основе. Доказано, что тканевые имплантаты на основе никелида титана обладают гистерезисом, схожим с тканями организма, и поэтому не вступают с ними в «конфликт» при длительной имплантации, демонстрируя высокую биосовместимость.

Е.Л. Чойнзоновым разработана методика реконструкции челюстно-лицевой области с использованием персонализированных биокерамических имплантатов на основе оксида циркония. Уникальность данной технологии — в получении максимально анатомически точных реконструктивных имплантатов с использованием 3D-печати. Биокерамический композит входит в реестр материалов, допускаемых к использованию в эндопротезировании костной ткани и регламентируемых стандартом ISO (ISO 6474 от 01.02.1994, ISO 13356 от 01.06.2008). Это позволило разработать медицинскую технологию реконструкции сложных дефектов челюстно-лицевой области и внедрить ее в клиническую практику. Биокерамические имплантаты применяются в реконструкции

77

I.V. Reshetov¹, N.V. Sergeeva², A.A. Serikov¹¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny Lhamatsyrenovich Choinzonov

On December 14, 2022, Yevgeny Lhamatsyrenovich Choinzonov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology of the Siberian State Medical University (Tomsk), turned 70 years old.

Keywords: jubilee, Evgeny Lhamatsyrenovich Choinzonov, oncology

For citation: Reshetov IV, Sergeeva NV, Serikov AA. To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny Lhamatsyrenovich Choinzonov. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(1):77–78. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7806>

структур лица в комбинации со свободными реваскуляризованными лоскутами. Во всех случаях (100%) удалось улучшить внешний вид пациентов и функциональную активность (питание, речь), на основе восстановленной анатомии осуществить нейропсихологическое восстановление для социальной адаптации и полноценного возвращения пациента в общество.

Реализована возможность производства в Российской Федерации высокотехнологичных имплантатов для реконструктивной хирургии, что сказывается на снижении стоимости керамических имплантатов благодаря использованию материалов отечественного производства, совершенствованию технологических схем производства керамических имплантатов с сокращением энергетических и временных затрат. Данный подход позволил вывести Россию на мировой уровень в области реабилитации онкологических больных.

Полученные фундаментальные знания включены в программы повышения квалификации врачей и образовательных семинаров, изданы в виде монографий и книг.

Таким образом, академиком Чойнзоновым разработаны высокоэффективные методики 5-летней безрецидив-

ной выживаемости 75–80% больных местно-распространенными стадиями рака (Т3–4). В результате социальной реабилитации онкологических пациентов с использованием нейропсихологической поддержки созданы условия для их полного возврата в социум.

Труды Евгения Лхамцыреновича нашли отражение в 972 публикациях, из них 28 монографий и 307 статей. Он автор 43 патентов на изобретения, 12 свидетельств о государственной регистрации программных продуктов, 5 лицензионных соглашений.

Трудовой путь Е.Л. Чойнзонова отмечен множеством достижений и государственных наград: Государственной премией РФ по науке и технике (2021); медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2-й степени (2015); нагрудным федеральным знаком «Отличнику здравоохранения РФ» (2004); Благодарностью Президента Российской Федерации (2012); Почетной грамотой Совета Федерации (2017).

Отделение медицинских наук РАН и Сеченовский Университет поздравляют юбиляра и желают ему здоровья, активной жизненной энергии и долгих лет совместной работы!

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg. 2, Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Сергеева Наталия Валерьевна, к.м.н. [*Natalia V. Sergeeva*, MD, PhD]; **e-mail:** natalisergeeva1978@yandex.ru, **SPIN-код:** 9681-8785, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

Сериков Алексей Анатольевич [*Alexei A. Serikov*]; **e-mail:** kafedrafksechenov@gmail.com, **SPIN-код:** 2466-7083, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7640-623X>

Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2023 г.*

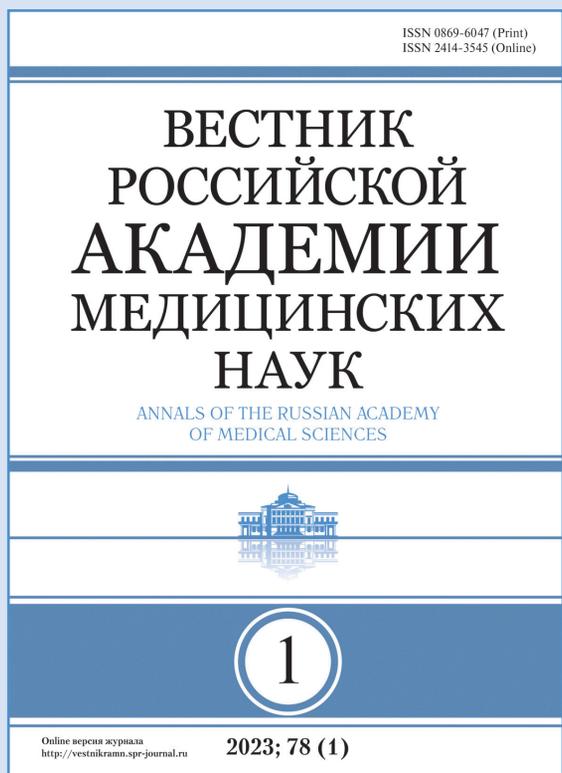
<https://www.pediatr-russia.ru/information/events/>

Название мероприятия	Дата проведения	Организаторы	Место и формат проведения	Контакты организаторов
Субботние научно-образовательные онлайн-вебинары для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва, онлайн	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	3–5 марта	Союз педиатров России	Москва, гибридный	congress2023@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Вакцинопрофилактика актуальных инфекций у детей»	апрель	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
III Научно-практическая школа «Актуальные вопросы педиатрии в реальной клинической практике»	22–23 мая	Чеченское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Грозный, гибридный	conference2023@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» совместно с VI Всероссийской мультимедийной конференцией «Редкий случай» в рамках Международного научного форума «Каспий 2023: пути устойчивого развития»	29–30 мая	Астраханское региональное отделение Союза педиатров России	Астрахань, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
«Школа педиатра: приверженность родителей вакцинации»	май	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
II Съезд педиатров Приволжского федерального округа «Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии»	1–2 июня	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России, Нижегородское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, Нижний Новгород, гибридный	Балькова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
IX Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	30 августа	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	22–23 сентября	Союз педиатров России	Уфа, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция «Алгоритмы и персонализированные подходы в педиатрии»	28–29 сентября	Волгоградское областное региональное отделение Союза педиатров России	Волгоград, гибридный	Шишиморов Иван Николаевич drshishimorov@gmail.com
Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные болезни у детей»	октябрь	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
III Ежегодная конференция «Школа педиатра: орфанные заболевания»	7–8 ноября	Союз педиатров России	Иркутск, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Межрегиональная научно-практическая конференция «Решенные и нерешенные вопросы в детской пульмонологии»	9 ноября	Удмуртское региональное отделение Союза педиатров России	Ижевск, гибридный	Вихарева Елена Геннадьевна kafedra18-44@yandex.ru
Медицинский форум «Здоровая семья — здоровая Россия»	ноябрь	Свердловское региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, гибридный	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Межрегиональная научно-практическая конференция «Междисциплинарные проблемы педиатрии»	23 ноября	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балькова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
II Всероссийская мультимедийная конференция «Лучшие практики в подходах к развитию национальных программ иммунизации»	29 ноября	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
VII Всероссийская мультимедийная конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершенных клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, РИНЦ.

Подписка для юридических лиц через агентство ООО «Урал-Пресс Округ»

Подписной индекс 71488.

Подписка для физических лиц через агентство ООО «ДеловаяПресса»

Подписной индекс 02310DP.

Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 900 руб.
- полгода (3 номера) — 2 700 руб.,
- год (6 номеров) — 5 400 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.



По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru

Адрес редакции:

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1., офис 2–8