

информацию о патологических изменениях аутовенозных трансплантатов, что позволяет своевременно проводить их хирургическую коррекцию, улучшающую венозную гемодинамику в поражённой конечности.

## ВЫВОД

Ультразвуковое дуплексное сканирование служит оптимальным методом оценки ближайших и отдалённых результатов реконструктивных шунтирующих операций благодаря своей неинвазивности, безопасности, высокой разрешающей способности и возможности повторного качества венозного и количественного исследования венозной системы, в том числе и в амбулаторных условиях. Разработанные функциональные тесты повышают информативность дуплексного сканирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Menyhei G., Szabo M., Kollar L. Late results of the Palma operation. *Orv. Hetil.* 1995; 136 (32): 1713–1716.

УДК 616.5-006.6.81

© 2017 Афанасьева З.А. и соавторы

2. Зубарев А.Р., Богачёв В.Ю., Кириенко А.И. *Нижняя полая вена и её ветви*. В компьютер. курсе: Ультразвук и сосуды: диагностическая практика. М.: МНЦ КИТ; 1999. [Zubarev A.R., Bogachev V.Yu., Kirienko A.I. *Nizhnyaya polaya vena i ee vetvi*. (Inferior vena cava and its tributaries.) In comp. course: Ultrasound and vessels: diagnostic practice. Moscow: MNTs KIT; 1999. (In Russ.)]

3. Веденский А.Н., Стойко Ю.М., Сабельников В.В. и др. Перекрёстное аутовенозное шунтирование при односторонних окклюзиях подвздошных вен. *Ангиол. и сосуд. хир.* 1997; (4): 11–25. [Vvedenskiy A.N., Stoyko Yu.M., Sabel'nikov V.V. et al. Crossover autovenous bypass in unilateral iliac venous occlusion. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 1997; (4): 11–25. (In Russ.)]

4. Harris J.P., Kidd J., Burnett A. Patency of femorofemoral venous crossover grafts assessed by duplex scanning and phlebography. *J. Vasc. Surg.* 1988; 8 (6): 679–682. DOI: 10.1016/0741-5214(88)90074-2.

5. Schanzer H., Skladany M. Complex venous reconstruction for chronic iliofemoral vein obstruction. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4 (6): 837–840. DOI: 10.1016/S0967-2109(95)00147-6.

6. Coleman D.M., Rectenwald J.E., Vandy F.C., Wakefield T.W. Contemporary results after saphenopopliteal bypass for chronic femoral vein occlusion. *J. Vasc. Surg.: Venous Lym. Dis.* 2013; 1 (1): 45–51. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.10.055.

## НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЙ ОБМЕН У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Зинаида Александровна Афанасьева<sup>1\*</sup>, Луиза Хамбалева Мухаматгалеева<sup>1,2</sup>,  
Фанис Салимович Билалов<sup>3</sup>, Ильгиз Габдуллович Гатауллин<sup>1</sup>,  
Владимир Петрович Потанин<sup>1</sup>, Артур Халитович Исмаилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Республиканский онкологический диспансер, г. Йошкар-Ола, Россия;

<sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, ООО «МедЛаб», г. Уфа, Россия

Поступила 02.12.2016; принята в печать 15.02.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-323

**Цель.** Изучить особенности нейротрансмиттерного обмена у больных меланомой кожи.

**Методы.** Определяли нейротрансмиттеры (адреналин, норадреналин, дофамин) и их соотношения в плазме крови 111 больных меланомой кожи и 38 здоровых доноров. Больные были разделены на три группы: первичные больные, пациенты с рецидивом заболевания и больные без рецидива. Для исключения влияния нежелательных факторов (стресса и физических нагрузок) на показатели нейротрансмиттеров забор крови у пациентов производили через сутки после поступления в стационар утром натощак. Концентрацию адреналина, норадреналина и дофамина в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

**Результаты.** Анализируя норадреналин/адреналиновый коэффициент в исследуемых группах больных, мы отметили достоверную однонаправленность изменений в виде усиления норадренергического и ослабления адренергического звена симпатoadреналовой системы, то есть у больных меланомой кожи медиаторное звено преобладает над гормональным. При оценке норадреналин/дофаминового и дофаминового коэффициентов выявлено, что при нормальном или даже повышенном уровне дофамина уровень адреналина и норадреналина ниже нормы, что может свидетельствовать о дисфункции ферментных систем, задействованных в обмене нейротрансмиттеров, и/или о захвате их опухолью. Максимальные нарушения нейротрансмиттерного обмена зарегистрированы в группе больных с рецидивом заболевания.

**Вывод.** У больных меланомой кожи присутствует дисбаланс в симпатoadреналовой системе, что создаёт перспективу применения в лечении и реабилитации этих пациентов нейрофармакологических препаратов и психотерапии.

**Ключевые слова:** меланома, нейротрансмиттеры, норадреналин, адреналин, дофамин, симпатoadреналовая система.

NEUROTRANSMITTER EXCHANGE IN PATIENTS WITH SKIN MELANOMA

Z.A. Afanas'eva<sup>1</sup>, L.K. Mukhamatgaleeva<sup>1,2</sup>, F.S. Bilalov<sup>3</sup>, I.G. Gataullin<sup>1</sup>, V.P. Potanin<sup>1</sup>, A.K. Ismagilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Oncology Center, Yoshkar-Ola, Russia;

<sup>3</sup>Bashkir State Medical University, LLC «MedLab», Ufa, Russia

**Aim.** To study peculiarities of neurotransmitter exchange in patients with skin melanoma.

**Methods.** Neurotransmitters (adrenaline, noradrenaline, dopamine) and their ratio in blood plasma were determined in 111 patients with skin melanoma and 38 healthy donors. The patients were divided into 3 groups: primary patients, patients with relapse of the disease and without relapse. To exclude the influence of undesirable factors (stress and physical exertion) on the level of neurotransmitters, the patients' blood was drawn 1 day after admission in the morning on an empty stomach. Adrenaline, noradrenaline and dopamine concentration in the blood plasma was determined with the use of high-yield liquid chromatography with electrochemical detection.

**Results.** Analyzing noradrenaline/adrenaline ratio in the studied patients' groups we noted significant unidirectionality of the changes in the form of increased noradrenaline and decreased adrenergic link of sympathoadrenal system i.e. in patients with skin melanoma mediator link dominates over hormonal link. Evaluation of noradrenaline/dopamine and dopamine ratio demonstrated that in normal or even increased level of dopamine adrenaline and noradrenaline levels are below normal that can indicate dysfunction of enzyme systems involved in neurotransmitter exchange and/or their accumulation in tumors. Maximal disorders of neurotransmitter exchange were registered in the group of patients with the disease relapse.

**Conclusion.** Patients with skin melanoma have imbalance of sympathoadrenal system that creates the perspective for the use of neuropharmacological drugs and psychotherapy in the treatment and rehabilitation of such patients.

**Keywords:** melanoma, neurotransmitters, noradrenaline, adrenaline, dopamine, sympathoadrenal system.

Функциональная активность внутренних органов и систем организма находится под постоянным регулирующим влиянием центральной и вегетативной нервной системы. Опухоли так же, как и органы, иннервируются нервными волокнами симпатической нервной системы. В ответ на физиологические, психологические факторы и факторы окружающей среды в ткани высвобождаются микромолярные концентрации нейротрансмиттеров, которые модулируют биологическое поведение новообразования [1–4].

По данным литературы, дисбаланс в нейроэндокринной системе влияет на развитие, прогрессирование и результат проводимой терапии злокачественных опухолей [4]. Нейромедиаторы модулируют пролиферацию, миграцию, апоптоз трансформированных клеток, неоангиогенез в опухоли и тем самым вносят вклад в формирование и прогрессирование злокачественных новообразований [5, 6].

Данные немногочисленных ранних работ отечественных исследователей по содержанию нейромедиаторов в опухоли, крови и моче у онкологических больных, а также по оценке тонуса симпатoadrenalной системы в условиях физической нагрузки у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций противоречивы, но все они свидетельствуют о нарушении их обмена [7–13].

В зарубежной литературе большая часть работ, посвящённая исследованию нейротрансмиттеров при онкогенезе опухолей различных локализаций, в том числе и при меланоме, проводилась в пробирке, на клеточных и животных моделях опухолей. По их данным, норадреналин (НА) и адреналин (А)

влияют на прогрессирование опухоли путём модуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ, ангиогенных цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов в опухоли, тем самым стимулируя инвазивность [6, 14–18]. Напротив, доказано тормозящее действие дофамина (ДА) на рост опухоли [6, 19]. В литературе работ по изучению содержания нейротрансмиттеров в плазме крови и их значения при меланоме кожи мы не встретили.

Меланома кожи — гетерогенное заболевание с высоким метастатическим потенциалом. Опухоль малочувствительна к химио- и лучевой терапии. Во всём мире, в том числе в России, отмечают рост заболеваемости меланомой кожи [20–22]. Изучение нейроэндокринных взаимосвязей при меланоме кожи чрезвычайно актуально, поскольку может привести к созданию новых подходов к диагностике и лечению данного заболевания.

Цель исследования — изучить особенности нейротрансмиттерного обмена у больных меланомой кожи.

Исследование проведено у 111 больных меланомой кожи, поступивших в хирургическое отделение №3 ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Марий Эл и онкологическое отделение №3 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Республики Татарстан, до начала специализированного противоопухолевого лечения.

Больные были разделены на три группы.

Первую группу составили 47 первичных больных меланомой кожи: 29 женщин и 18 мужчин, средний возраст 57,8±1,8 года. В этой группе у 22 (46,8%) больных диагностирована I стадия, у 19 (40,4%) пациен-

Таблица 1

## Концентрация нейротрансмиттеров в плазме крови больных меланомой кожи (M±m)

Группы и число больных (n)	А, пг/мл	НА, пг/мл	ДА, пг/мл
Первичные больные n=47	48,36±4,04 (p=0,000)	284,6±24,7 (p=0,000)	42,98±1,96 (p=0,048)
Больные с рецидивом меланомы n=27	51,74±6,82 (p=0,002)	368,6±36,6 (p=0,332)	47,59±4,95 (p=0,037)
Больные без рецидива меланомы n=37	50,3±4,44 (p=0,000)	346,7±26,14 (p=0,079)	42,51±2,71 (p=0,120)
Контрольная группа n=38	77,58±4,54	409,1±23,3	36,84±2,39

Примечание: p — статистическая значимость различий в сравнении с показателями в группе контроля; M — среднее значение; m — ошибка среднего; А — адреналин; НА — норадреналин; ДА — дофамин.

Таблица 2

## Соотношения нейротрансмиттеров в исследуемых группах больных меланомой кожи (M±m)

Группы больных	НА/А	НА/ДА	(А+НА)/ДА
Первичные больные n=47	7,8±0,89 (p=0,032)	6,8±0,58 (p=0,000)	7,97±0,59 (p=0,000)
Больные с рецидивом опухоли n=27	10,34±1,51 (p=0,000)	8,45±0,77 (p=0,009)	9,74±0,82 (p=0,004)
Больные без рецидива опухоли n=37	8,96±1,03 p=0,002	8,81±0,67 (p=0,005)	10,05±0,67 (p=0,002)
Контрольная группа n=38	5,58±0,27	13,8±1,57	16,29±1,77

Примечание: p — статистическая значимость различий в сравнении с показателями в группе контроля; M — среднее значение; m — ошибка среднего; А — адреналин; НА — норадреналин; ДА — дофамин.

тов — II стадия, у 6 (12,8%) больных — III стадия заболевания (после операции и морфологической верификации).

Вторую группу составили 27 больных с рецидивом заболевания после проведенного ранее лечения: 18 женщин и 9 мужчин, средний возраст 56,1±2,8 года. Независимо от пола самым частым видом прогрессирования меланомы кожи было регионарное метастазирование и диссеминарование процесса. В нашем исследовании не зарегистрировано наблюдений транзиторных метастазов.

Диспансерная группа пациентов без рецидива меланомы кожи представлена в количестве 37 человек; 24 женщины и 13 мужчин. Средний возраст пациентов на момент проведения исследования составил 56,5±1,8 года.

Контрольную группу составили 38 здоровых доноров: 31 женщина и 7 мужчин.

Для исключения влияния нежелательных факторов (стресса и физических нагрузок) на показатели нейротрансмиттеров забор крови у больных производили через сутки после поступления в стационар утром натощак. Забор венозной крови для получения плазмы производили в вакутейнер с этилендиаминтетрауксусной кислотой для предотвращения окисления катехоламинов.

Пробы крови центрифугировали не позднее чем через 30 мин после взятия при

1500 об./мин в течение 10 мин. Полученную плазму отделяли и немедленно замораживали при температуре -20 °С в пластиковых пробирках, хранили при той же температуре. Пробы отправляли в замороженном виде в термоконтейнерах в лабораторию ООО «МедЛаб» (г. Уфа, Республика Башкортостан).

Концентрацию А, НА и ДА в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Пробы размораживали однократно в момент проведения анализа. Методика пробоподготовки включала несколько этапов: твердофазную экстракцию, разбавление, осаждение, центрифугирование. Комплекс хроматографического оборудования состоял из бинарного насоса, автосемплера, электрохимического детектора (Chromsystems Instruments Chemicals GmbH, Германия). Для определения А, НА и ДА использовали набор реагентов — 5000 Catecholamines in plasma, Reagent kit for HPLC analysis (Германия). Концентрацию нейротрансмиттеров выражали в пг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 8, BIostatistica 4.03. Статистическую значимость различий показателей в сравниваемых группах определяли с ис-

Концентрации катехоламинов и их соотношения в группе первичных больных меланомой кожи с учётом стадии заболевания (M±m)

Стадии болезни	А, пг/мл	НА, пг/мл	НА/А	ДА, пг/мл	НА/ДА	(А+НА)/ДА
I стадия n=22	42,05±5,9 p=0,000	287,7±34,0 p=0,004	8,82±1,3 p=0,004	44,41±3,2 p=0,062	6,57±0,7 0,001	7,53±0,74 p=0,000
II стадия n=19	53,68±5,9 p=0,003	267,8±37,2 p=0,001	6,7±1,24 p=0,243	42,53±3,0 p=0,161	6,99±1,1 p=0,005	8,34±1,1 p=0,004
III стадия n=5	55,6±16,2 p=0,118	366,6±99,1 p=0,000	8,73±3,6 p=0,031	40±3,58 p=0,643	8,07±1,9 p=0,202	9,44±1,78 p=0,175
Контрольная группа n=38	77,58±4,54	409,1±23,3	5,58±0,27	36,84±2,39	13,8±1,5	16,29±1,77

Примечание: p — статистическая значимость различий в сравнении с показателями в группе контроля; M — среднее значение; m — ошибка среднего; А — адреналин; НА — норадреналин; ДА — дофамин.

пользованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Концентрация нейротрансмиттеров в плазме крови больных меланомой кожи представлена в табл. 1. Нами выявлено статистически значимое снижение по сравнению с группой контроля уровня А во всех трёх исследуемых группах. Уровень НА статистически значимо снижен только в группе первичных больных меланомой кожи. В первой и второй группах больных выявлено достоверное повышение уровня ДА в плазме крови по сравнению с группой контроля.

Соотношения нейротрансмиттеров в исследуемых группах больных меланомой кожи представлены в табл. 2.

Анализируя норадреналин/адреналиновый коэффициент (НА/А) в исследуемых группах больных, мы отметили статистически значимое его увеличение в сравнении с контрольной группой, то есть усиление норadrenergического и ослабление адренергического звена симпатoadrenalовой системы. Следовательно, у больных меланомой кожи медиаторное звено преобладает над гормональным.

При оценке норадреналин/дофаминового (НА/ДА) и дофаминового [(НА+А)/ДА] коэффициентов выявлено, что при нормальном или даже повышенном уровне ДА — субстрата для синтеза НА и А — значения коэффициентов ниже нормы (см. табл. 2), что может свидетельствовать о дисфункции ферментных систем, задействованных в обмене нейротрансмиттеров, и/или о захвате их опухолью.

Максимальные нарушения нейротрансмиттерного обмена зарегистрированы в группе больных с рецидивом заболевания. Данные по определению катехоламинов в плазме крови у больных меланомой кожи в литературе мы не встретили, поэтому сравнили наши результаты с данными работ по исследова-

нию нейромедиаторного обмена при других злокачественных опухолях (раке желудка, пищевода, лёгких и молочной железы).

Следует отметить, что полученные нами результаты согласуются с результатами исследований отечественных [7–11, 13] и зарубежных [17, 18] авторов, которые изучали уровни катехоламинов в крови, моче, ткани опухоли, в пробирке и на моделях опухолей животных. Их данные свидетельствуют о дисбалансе нейромедиаторов в организме больных с опухолевыми процессами и влиянии состояния симпатoadrenalовой системы на рост и прогрессирование опухолей. Таким образом, при меланоме кожи так же, как и при других онкологических заболеваниях, нарушаются соотношения катехоламинов. Актуально изучить вклад макроорганизма и самой опухоли в найденный дисбаланс симпатoadrenalовой системы.

Концентрация катехоламинов и их соотношения в группе первичных больных меланомой кожи с учётом стадии заболевания представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, в группе первичных больных с учётом стадии заболевания выявлено достоверно значимое снижение уровня А при I и II стадиях заболевания, уровень НА достоверно снижен при всех стадиях, по уровню ДА статистически значимых различий не получено. Зарегистрировано повышение коэффициента НА/А при всех стадиях заболевания, но достоверно значимое различие получено при I и III стадиях заболевания. При оценке коэффициентов НА/ДА и (НА+А)/ДА выявлено их снижение при всех стадиях заболевания, но статистическая значимость различий с контрольной группой получена лишь при I и II стадиях. Таким образом, существует некая фазность в обмене катехоламинов в зависимости от стадии заболевания, что требует дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

1. В группе первичных больных меланомой кожи, в группе больных с рецидивом и в группе больных без рецидива заболевания снижено содержание адреналина в плазме крови по сравнению с группой контроля. Уровень норадреналина снижен в группе больных с первичной меланомой, уровень дофамина повышен в группе первичных больных и группе больных с рецидивом заболевания.

2. В группе первичных больных уровень адреналина снижен при I и II стадиях, уровень норадреналина снижен при всех стадиях, по уровню дофамина достоверно значимых различий по стадиям заболевания не получено.

3. Во всех исследуемых группах больных меланомой кожи зафиксированы повышение норадреналин/адреналинового коэффициента и снижение норадреналин/дофаминового и дофаминового коэффициентов, что свидетельствует об усилении норадренергического и ослаблении адренергического звена симпатoadrenalовой системы и нарушении метаболизма катехоламинов.

4. Найденные нарушения в нейромедиаторном обмене у больных меланомой кожи создают перспективу применения в лечении и реабилитации этих больных нейрофармакологических препаратов и психотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Егоров Д.Н., Вардосанидзе В.К., Козлов В.В. *Нервная и иммунная система в канцерогенезе*. Новосибирск: СО РАМН. 1998; 102 с. [Abramov V.V., Egorov D.N., Vardosanidze V.K., Kozlov V.V. *Nervnaya i immunnaya sistema v kantserogeneze*. (Nervous and immune system in cancerogenesis.) Novosibirsk: SO RAMN. 1998; 102 p. (In Russ.)]

2. Егоров Д.Н., Соловьёва И.Г., Черенкова М.М. и др. Влияние вегетативной регуляции на отдалённые результаты радикального хирургического лечения рака желудка. *Сибир. онкол. ж.* 2006; 4 (20): 20–26. [Egorov D.N., Solov'eva I.G., Cherenkova M.M. et al. Influence of vegetative regulation on long-term outcomes of radical surgical treatment of stomach cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2006; 4 (20): 20–26. (In Russ.)]

3. Li S., Sun Y., Gao D. Role of the nervous system in cancer metastasis (Review). *Oncol. Letters*. 2013; 5 (4): 1101–1111. DOI: 10.3892/ol.2013.1168.

4. Schuller H.M. Neurotransmission and cancer: implications for prevention and therapy. *Anticancer Drugs*. 2008; 19 (7): 655–671. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283025b58.

5. Guo K., Ma Q., Wang L. et al. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol. Reports*. 2009; 22 (4): 825–830. DOI: 10.3892/or.00000505.

6. Tilan J., Kitlinska J. Sympathetic neurotransmitters

and tumor angiogenesis — link between stress and cancer progression. *J. Oncol.* 2010; 2010: 539706. DOI: 10.1155/2010/539706.

7. Кашулина А.П., Соколова И.И., Терещенко И.П., Попов М.И. Катехоламины в эритроцитах онкологических больных. *Патол. физиол. и эксперим. терап.* 1990; (1): 39–40. [Kashulina A.P., Sokolova I.I., Tereshchenko I.P., Popov M.I. Catecholamines in the erythrocytes of cancer patients. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1990; (1): 39–40. (In Russ.)]

8. Клименко Е.М., Шевелёва В.С., Мельников Р.А. Содержание катехоламинов в опухолях желудочно-кишечного тракта. *Вопр. онкол.* 1983; 29 (2): 19–25. [Klimenko E.M., Sheveleva V.S., Mel'nikov R.A. Catecholamine content of tumors of the gastrointestinal tract. *Voprosy onkologii*. 1983; 29 (2): 19–25. (In Russ.)]

9. Мельников Р.А., Попова Р.Т., Шевелёва В.С. Состояние симпатико-адреналовой системы у больных раком молочной железы. *Вопр. онкол.* 1981; 27 (12): 9–14. [Mel'nikov R.A., Popova R.T., Sheveleva V.S. The sympathetic-adrenal system in breast cancer patients. *Voprosy onkologii*. 1981; 27 (12): 9–14. (In Russ.)]

10. Ойфе Г.Р. О соотношении содержания катехоламинов в крови и в моче у больных злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта в условиях физиологической нагрузки. *Клин. хир.* 1971; (5): 69–72. [Oyfe G.R. On the relation of catecholamines in blood and urine of patients with malignant tumors of the digestive tract under physiological loading. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1971; (5): 69–72. (In Russ.)]

11. Тарутинов В.И., Палюх А.Р., Винницкий В.Б. и др. Нарушение функции симпатoadrenalовой системы у больных раком пищевода и желудка. *Вопр. онкол.* 1984; 30 (8): 60–67. [Tarutinov V.I., Palyukh A.R., Vinnitskiy V.B. et al. Disorders of sympathoadrenal function in patients with cancer of esophagus and stomach. *Voprosy onkologii*. 1984; 30 (8): 60–67. (In Russ.)]

12. Шевелёва В.С., Мельников Р.А., Симонов Н.Н. Состояние симпатoadrenalовой системы у больных злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта. *Вопр. онкол.* 1980; 26 (8): 35–41. [Sheveleva V.S., Mel'nikov R.A., Simonov N.N. State of the sympathetic-adrenal system in malignant tumors of the gastrointestinal tract. *Voprosy onkologii*. 1980; 26 (8): 35–41. (In Russ.)]

13. Шульга Н.И. Функциональное состояние надпочечников у больных раком лёгкого. *Вопр. онкол.* 1980; 26 (8): 32–34. [Shul'ga N.I. Functional state of the adrenals in lung cancer. *Voprosy onkologii*. 1980; 26 (8): 32–34. (In Russ.)]

14. Yang E.V., Sood A.K., Chen M. et al. Norepinephrine upregulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 10357–10364. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2496.

15. Sood A.K., Bhatti R., Kamat A.A. et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 369–375. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1698.

16. Lutgendorf S.K., Cole S., Costanzo E. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9 (12): 4514–4521. PMID: 1455525.

17. Yang E.V. Role for catecholamines in tumor progression. Possible use for  $\beta$ -blockers in the treatment of cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2010; 10 (1): 30–32. DOI: 10.4161/cbt.10.1.12260.

18. Moretti S., Massi D., Farini V. et al.  $\beta$ -Adrenoceptors are upregulated in human melanoma

and their activation releases pro-tumorigenic cytokines and metalloproteases in melanoma cell lines. *Lab. Invest.* 2013; 93 (3): 279–290. DOI: 10.1038/labinvest.2012.175.

19. Asada M., Ebihara S., Numachi Y. et al. Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *Intern. J. Cancer.* 2008; 123 (3): 511–518. DOI: 10.1002/ijc.23562.

20. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Булычёва И.В. и др. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2007; 18 (1): 36–41. [Demidov L.V., Sokolov D.V., Bulycheva I.V. et al. Improvement of methods of diagnosis of melanoma.

*Vestnik RONTs imeni N.N. Blokhina RAMN.* 2007; 18 (1): 36–41. (In Russ.)]

21. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2013; 289 с. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 g. (zabolevaemost' i smertnost')*. (Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality).) Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena. 2013; 289 p. (In Russ.)]

22. Miller A.J., Mihm M.C. Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 51–65. DOI: 10.1056/NEJMra052166.

УДК 616.33-006-036: 616.428: 616-033.2

© 2017 Бажанов А.Б., Цыплаков Д.Э.

## СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И ПРОГНОЗ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Антон Борисович Бажанов<sup>1\*</sup>, Дмитрий Эдуардович Цыплаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 19.07.2016; принята в печать 20.12.2016.

**Реферат**

DOI: 10.17750/KMJ2017-328

**Цель.** Многопараметровый анализ состояния лимфатических узлов, регионарных к раку желудка, для выявления прогностических критериев 5-летней выживаемости пациентов.

**Методы.** При помощи гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических и морфометрических методов исследования были изучены регионарные лимфатические узлы, удалённые во время операций по поводу рака желудка у 170 онкологических больных. Прямым методом определяли 5-летнюю выживаемость больных.

**Результаты.** Установлено, что 5-летняя выживаемость напрямую зависит от количества поражённых лимфатических узлов. Обнаружение даже отдельных клеток опухоли в одном регионарном лимфатическом узле ухудшает прогноз для жизни пациентов. Чем больше объём метастазов в лимфоидной ткани, тем хуже прогноз. Существенное значение имеют иммуноморфологические реакции и ультраструктурные изменения. Высокая 5-летняя выживаемость определяется при гиперплазии паракортикальной зоны с увеличением числа CD3(+) Т-клеток, ультраструктура которых соответствует активированным (иммунным) лимфоцитам, а также при синусном гистиоцитозе с повышением в регионарных лимфатических узлах количества CD68(+) свободных макрофагов, обладающих выраженной фагоцитарной активностью. Хуже прогноз при гиперплазии лимфоидных фолликулов с высоким содержанием CD20(+) В-клеток и плазмочитов. Самая низкая 5-летняя выживаемость сопровождается дегенеративным синусным гистиоцитозом, атрофией или склеролипоматозной трансформацией лимфоидной ткани с гипоплазией паракортикальной зоны и лимфоидных фолликулов. В электронном микроскопе при этом обнаруживают активные фибробласты, синтезирующие коллаген, и большое количество дегенерирующих клеточных форм, прежде всего — лимфоцитов.

**Вывод.** 5-летняя выживаемость больных раком желудка определяется количеством метастатически поражённых регионарных лимфатических узлов, наличием или отсутствием метастазов, их объёмом в лимфоидной ткани, гистологической картиной и ультраструктурными изменениями клеток; сравнительный анализ данных критериев позволяет составить примерный прогностический алгоритм.

**Ключевые слова:** рак желудка, регионарные лимфатические узлы, 5-летняя выживаемость, прогноз.

### STATE OF REGIONAL LYMPH NODES AND PROGNOSIS IN STOMACH CANCER

A.B. Bazhanov<sup>1</sup>, D.E. Tsyplakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Aim.** Multiparameter analysis of the state of regional lymph nodes of stomach cancer to reveal prognostic criteria of patients' 5-year survival.

**Methods.** The regional lymph nodes removed during surgery for stomach cancer in 170 oncologic patients were studied by means of histologic, immunohistochemical, electron microscopy and morphometric methods. The 5-year survival was calculated by the direct method.

**Results.** It was revealed that 5-year survival directly depends on the amount of involved lymph nodes. Detection of even single tumor cells in one regional lymph node worsens the prognosis for a patient's life. The more metastases there are in lymph tissue, the worse the prognosis is. Immunomorphologic reactions and ultrastructural changes are of substantial significance. High 5-year survival was characteristic for hyperplasia of paracortical area with increased number of CD3(+) T-cells, the ultrastructure of which corresponds to activated (immune) lymphocytes, and for sinus histiocytosis as well with increased number of CD68(+) free macrophages in regional lymph nodes with pronounced phagocytic activity. Prognosis is worse in lymphoid follicular hyperplasia with high content of CD20(+) B-cells and plasmocytes. The lowest 5-year survival was accompanied by degenerative sinus histiocytosis, atrophy or