

подвздошной связки и индексом массы тела. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2014;3:68-72

#### REFERENCES

1. Filjustin AE, Jurkovskij AM, Gonchar IA. Distroficheskie izmeneniya mezhpozvonkovykh diskov i morfometricheskie parametry zamykajushchih plastinok pojasnichnykh pozvonkov. *Mediko-Biologicheskie Problemy Zhiznedejatel'nosti*. 2012;1:99-103. (in Russ.)
2. Orel AM. Rezul'taty sistemnogo analiza rentgenogramm pozvonochnika, podtverzhdayushhie struktural'nuju osteopatičeskuyu koncepciju. *Manual'naja Terapija*. 2008;30:17-24. (in Russ.)
3. Filjustin AE, Jurkovskij AM, Gonchar AA. Osobennosti distroficheskikh izmenenij tel pojasnichnykh pozvonkov v zavisimosti ot ih funkcional'nogo prednaznachenija. *Mediko-Biologicheskie Problemy Zhiznedejatel'nosti*. 2014;2:50-54. (in Russ.)
4. Kaiser J, Allaire B, Fein PM, Lu D, Jarraya M, Guermazi A, Demissie S, Samelson EJ, Bouxsein ML, Morgan EF. Correspondence between bone mineral density and intervertebral disc degeneration across age and sex. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):123. doi: 10.1007/s11657-018-0538-1.
5. Salzmänn SN, Shirahata T, Yang J, Miller CO, Carlson BB, Rentenberger C, Carrino JA, Shue J, Sama AA, Cammisa FP, Girardi FP, Hughes AP. Regional bone mineral density differences measured by quantitative computed tomography: does the standard clinically used L1-L2 average correlate with the entire lumbosacral spine? *Spine J*. 2019;19(4):695-702. doi:10.1016/j.spinee.2018. 10.007
6. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Nazarenko IV. Osteopeniya v meste prikrepleniya podvzdoshno-pojasnichnykh svjazok: projavlenie vozrast-associirovannykh izmenenij ili sledstvie funkcional'noj peregruzki? *Problemy Zdorov'ya i Jekologii*. 2019;2:23-26. (in Russ.)
7. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Latysheva VJa. Est' li vzaimosvjaz' mezhdru vyrazhennost'ju distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-pojasничной i zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj svjazki i indeksom massy tela. *Problemy Zdorov'ya i Jekologii*. 2014;3:68-72. (in Russ.)

#### Адрес для корреспонденции

246012, Республика Беларусь,  
г. Гомель, ул. Медицинская, д. 2,  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
кафедра внутренних болезней №3, курс лучевой диагно-  
стики и лучевой терапии,  
Тел. моб.: +375 44 7892095,  
e-mail: yurkovsky@mail.ru  
Юрковский Алексей Михайлович

#### Сведения об авторах

Юрковский А.М., к.м.н., доцент кафедры внутренних бо-  
лезней №3 УО «Гомельский государственный медицинский  
университет».

Ачинович С.Л., к.м.н., заведующий патологоанатомиче-  
ским отделением УО «Гомельский областной клинический он-  
кологический диспансер».

#### Address for correspondence

246012, The Republic of Belarus,  
Gomel, Medicinskaya, 2,  
Gomel State Medical University,  
Department of Radiology,  
Tel. mob.: +375 44 7892095,  
e-mail: yurkovsky@mail.ru  
Aliaxe M. Yurkovskiy

#### Information about of the authors

Yurkovskiy A.V. PhD, Ass. Professor of the Department of In-  
ternal Diseases No.3, Gomel State Medical University.

Achinovich S.L. PhD, Head of the Pathoanatomical Depart-  
ment of Gomel Regional Clinical Oncology Center.

Поступила 12.08.2019

УДК 618.145-006-76:615.849.114-577.34

## ПОСЛУЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

Д. А. Зиновкин

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель. Республика Беларусь

**Цель:** выявить особенности экспрессии PGRMC1 и Galectin-1 опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) тела матки, подвергнувшегося воздействию гамма-облучения.

**Материалы и методы.** В данном ретроспективном исследовании использовался операционный материал 80 пациенток. В группу пациенток с лучевой терапией включено 42 случая, в группу без лучевой терапии — 38. Измерения проводились в 10 неперекрывающихся полях зрения при увеличении  $\times 400$ . Экспрессия оценивалась отдельно в строме и в паренхиме. Сравнение групп по представленным параметрам проводили с использованием теста Манна-Уитни.

**Результаты.** Были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в экспрессии PGRMC1 и Galectin-1 как в строме, так и в паренхиме ЭА.

**Заключение.** Полученные данные указывают на подавление секреции одних из наиболее активных промоторов прогрессии в опухолевом микроокружении ЭА.

**Ключевые слова:** радиобиология, опухолевое микроокружение, рак эндометрия.

**Objective:** to reveal the features of PGRMC1 and Galectin-1 expression of the tumor microenvironment of endometrioid adenocarcinoma (EA) of the uterine body exposed to gamma radiation.

**Material and methods.** The surgical material of 80 female patients was analyzed in this retrospective study. The group of patients undergoing radiotherapy included 42 cases, the group of those who did not included 38 cases. The measurements were made in 10 non-overlapping fields of vision with  $\times 400$  magnification. The expression was evaluated separately in the stroma and parenchyma. The comparison of the groups was performed by means of the Mann-Whitney test according to the presented parameters.

**Results.** Statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) were found in the expression of PGRMC1 and Galectin-1 both in the stroma and in EA parenchyma.

**Conclusion.** The obtained data are indicative of the suppression of the secretion of some of the most active promoters of progression in the tumor microenvironment of EA.

**Key words:** radiobiology, tumor microenvironment, endometrial cancer.

D. A. Zinovkin

Post-radiation Changes in the Tumor Microenvironment of Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterine Body  
*Problemy Zdorov'ya i Jekologii*. 2019 Jul-Sep; Vol 61 (3): 66-70

### **Введение**

Деструктивное воздействие ионизирующего излучения на раковые клетки при целенаправленном облучении опухоли было использовано впервые более ста лет назад. С тех пор способы и схемы облучения многократно пересматривались с целью повышения клинической эффективности и снижения разрушительного влияния на окружающие ткани. Был изучен радиобиологический эффект ионизирующего излучения непосредственно на клетки злокачественной опухоли, однако на сегодняшний день мало данных о влиянии лучевой терапии на различные компартменты злокачественной опухоли, которые формируют опухолевое микроокружение [1, 2].

Ионизирующее излучение может значительным образом модулировать компоненты опухолевого микроокружения, часто при этом эффект на злокачественные клетки выходит за рамки прямого воздействия самого облучения опухоли [3–5].

Прогестероновый мембранный рецепторный компонент 1 (PGRMC1) имеет широкий спектр физиологической активности: регуляция синтеза и катаболизма стероидов, содержания холестерина, эндоцитоза и регуляция клеточного цикла. PGRMC1 также оказывает влияние на значимые процессы в биологии рака, такие как: эпителиально-мезенхимальный переход, устойчивость к апоптозу, индуцированному химиотерапией (например, камптотецином и доксорубицином), изменение подвижности раковых клеток, прогрессия опухоли, усиление инвазивности опухоли; индукция и рост метастазов [6].

Galectin-1 — это  $\beta$ -галактозид-связывающий белок, способный связываться с гликанами клеточной поверхности и экстрацеллюлярного матрикса, оказывая, таким образом, влияние на клеточный цикл, адгезивные свойства, миграцию, клеточные реакции, такие как пролиферация и апоптоз опухолевых клеток. Кроме того, как и все галектины Galectin-1 способен взаимодействовать с белками ядра и цитоплазмы, действовать внутриклеточно и принимать участие в сигнальной трансдукции [7], что подтверждает его возможную роль в постлучевых изменениях в злокачественных опухолях.

Эндометриоидная аденокарцинома (ЭА) тела матки является наиболее распространенным типом рака эндометрия [8]. При лечении данного злокачественного новообразования в ряде случаев используется контактная предоперационная гамма-терапия. В этой связи эта опухоль идеально подходит для изучения постлучевых модуляций PGRMC1 и Galectin-1 в опухолевом микроокружении.

### **Цель исследования**

Выявить особенности экспрессии PGRMC1 и Galectin-1 опухолевого микроокружения ЭА тела матки, подвергнувшегося воздействию гамма-облучения.

### **Материалы и методы**

В данном ретроспективном исследовании использовался операционный материал 80 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом: «ЭА тела матки I–III клинической стадии». В группу пациенток с лучевой терапией включено 42 случая, в группу без лучевой терапии — 38. Все пациентки в группе с лучевой терапией получали 13,5 Гр в течение суток, оперативное вмешательство проводилось через 24–48 часов после облучения. Для иммуногистохимического исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на вымороженные и обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную гистологическую проводку с применением высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности с использованием в микроволновой печи. В данном исследовании использовали первичные поликлональные кроличьи антитела к Galectin-1 («Abcam», Великобритания) в разведении 1:100 и PGRMC1 («Elabscience», КНР) в разведении 1:200. Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контрокрашивание гематоксилином проводили с помощью набора системы визуализации антител 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System («Elabscience», КНР) [9].

Измерения проводились с помощью микроскопа HumaScope Premium Led («Human Diagnostics», Германия) в 10 неперекрывающихся полях зрения при увеличении  $\times 400$  с использованием пакета программ IHC profiler ImageJ (NIH, США). Экспрессия оценивалась отдельно в строме и в паренхиме и выражалась как процент позитивных клеток к общему количеству клеток. После полученные значения использовались для расчета среднего значения показателя для 10 полей зрения.

Определение нормальности распределения числовых признаков проводилось с использованием критерия Лилли-Форса. Данные экспрессии изучаемых маркеров были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Сравнение групп по представленным параметрам проводили с использованием теста Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . Анализ данных проводили с применением пакета программ GraphPad Prism v. 7.0 (license).

### Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании отмечалась мембранная и цитоплазматическая экспрессия PGRMC1 в паренхиматозном компоненте различной степени интенсивности (рисунок 1А). Следует отметить, что интенсивность экспрессии данного маркера была слабее выражена в случаях ЭА с гамма-

облучением. Экспрессия PGRMC1 в строме в большинстве случаев не была связана с экспрессией данного маркера в паренхиматозном компоненте. В строме облученных пациенток отмечалась слабая и умеренная экспрессия единичных клеток с преимущественно цитоплазматическим расположением маркера (рисунок 1Б).

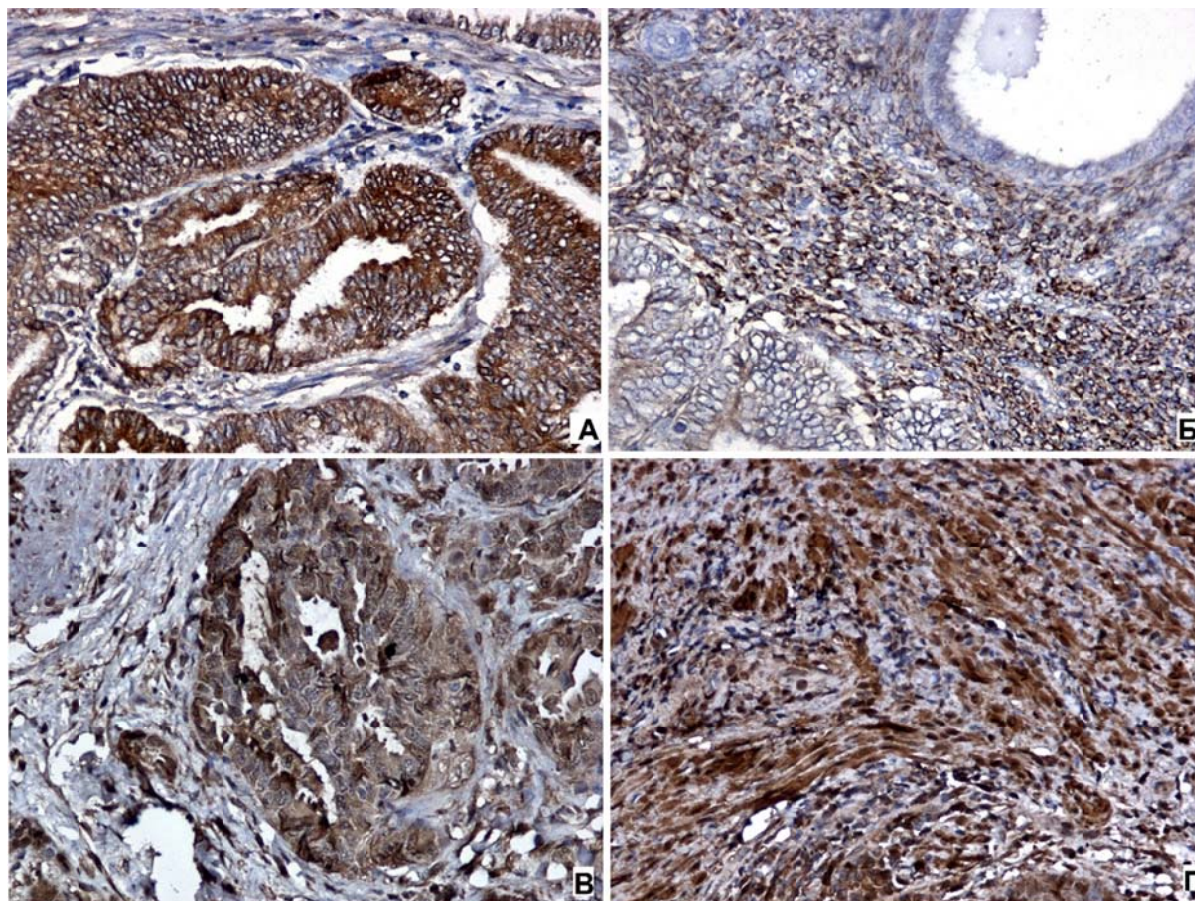


Рисунок 1 — Иммуногистохимическая экспрессия:

А — PGRMC1 в паренхиматозном компоненте опухоли; Б — PGRMC1 в стромальном компоненте ЭА; В — Galectin-1 в паренхиматозном компоненте опухоли; Г — Galectin-1 в стромальном компоненте опухоли. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34. Хромоген — диаминобензидин.

Контрокрашивание гематоксилином Майера. Объектив:  $\times 20$

Экспрессия PGRMC1 в паренхиматозном компоненте у пациенток облученной группы составила 30,1 (18,6–40,3) %, в группе без облучения — 59,9 (47,7–69,8) %. При сравнении групп по представленному показателю были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Статистические значения показателей представлены на рисунке 2А.

В группе пациенток, прошедших гамма-лучевую терапию, медиана экспрессии PGRMC1 в строме ЭА — 33,9 (23,5–44,7) %, в группе без лучевой терапии — 56,4 (45,5–67,5) %. При сравнении экспрессии данного показателя в группах с облучением и без облучения выявлялись статистически значимые различия ( $p <$

0,001). Сравнительный анализ стромальной экспрессии PGRMC1 в группах с и без облучения представлен на рисунке 2В.

Полученные нами данные указывают, что экспрессия PGRMC1 снижается как в строме, так и в паренхиме при воздействии ионизирующего гамма-излучения.

Экспрессия Galectin-1 в паренхиме была представлена цитоплазматическим окрашиванием различной степени выраженности, кроме того, отмечалась экспрессия данного маркера в секрете просветов ЭА (рисунок 2В). В строме экспрессия Galectin-1 наиболее выраженной была в цитоплазме преимущественно в зоне вокруг ядра (рисунок 2Г).

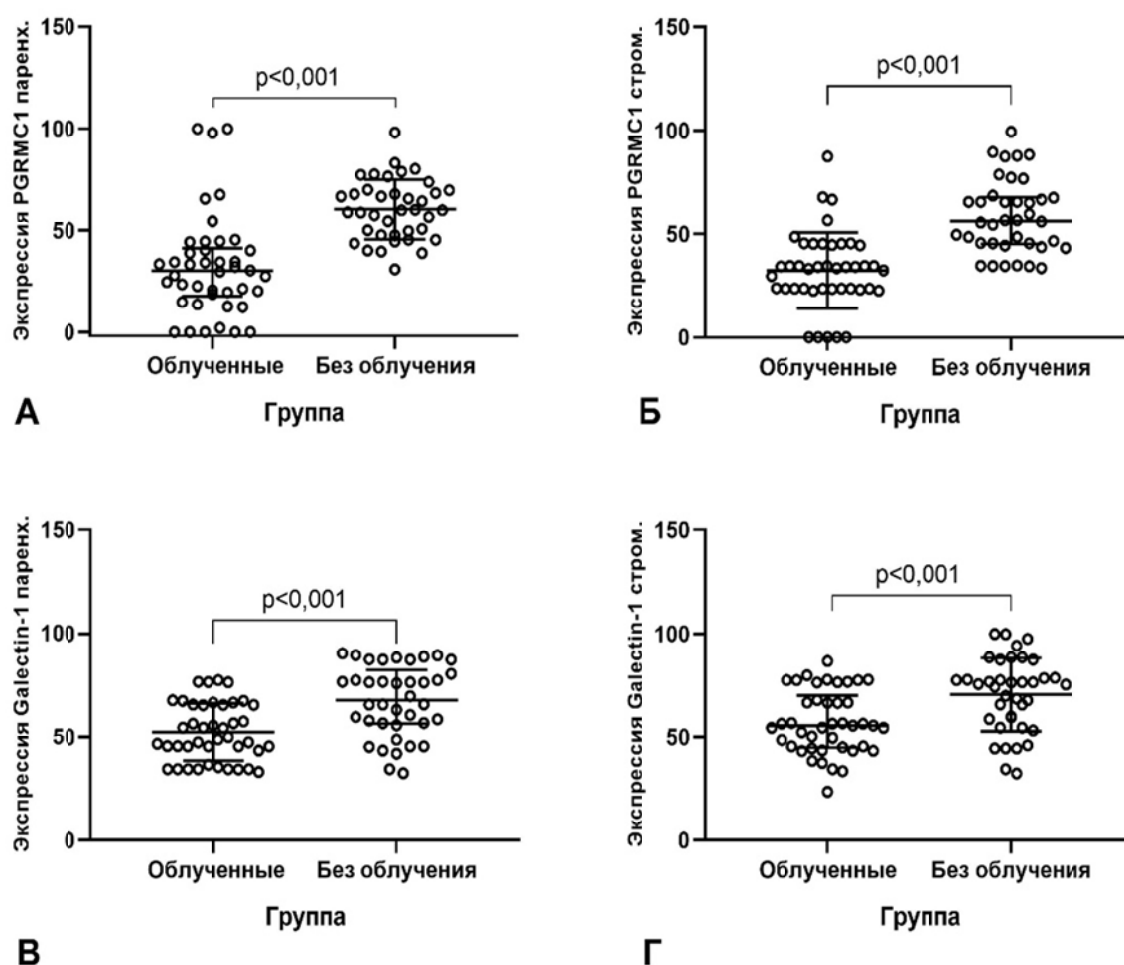


Рисунок 2 — Статистическая характеристика групп: А — в зависимости от экспрессии PGRMC1 в паренхиматозном компоненте; Б — в зависимости от экспрессии PGRMC1 в стромальном компоненте; В — в зависимости от экспрессии Galectin-1 в паренхиматозном компоненте; Г — в зависимости от экспрессии Galectin-1 в стромальном компоненте

Медиана паренхиматозной экспрессии Galectin-1 в случаях ЭА с облучением составила 49,5 (43,5–65,6) %. В группе без облучения — 67,8 (56,7–80,7) %. При сравнении групп по данному показателю отмечались статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ паренхиматозной экспрессии Galectin-1 представлен на рисунке 2В.

В группе случаев ЭА с облучением медиана экспрессии Galectin-1 в строме была 55,6 (45,0–67,9) %, в группе без облучения — 75,6 (58,7–78,7) %, при сравнении групп отмечались статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ групп по данному показателю представлен на рисунке 2Г.

Полученные данные согласуются с результатами исследования Р. Кuo et al. (2014), которые указывали, что при проведении радиотерапии различных солидных опухолей отмечалось подавление экспрессии Galectin-1, а также высокая его экспрессия в резистентных к луче-

вой терапии случаях рака простаты, меланомы и глиобластомы [10].

#### Заключение

При анализе полученных в нашем исследовании результатов было выявлено, что в случаях ЭА, подвергшихся контактной гамма-лучевой терапии, наблюдаются выраженные статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в экспрессии PGRMC1 и Galectin-1 как в строме, так и в паренхиме ЭА, что может являться следствием подавления секреции одних из наиболее активных промоторов прогрессии в опухолевом микроокружении ЭА. Полученные нами данные могут быть использованы для дальнейшей разработки таргентной терапии на основе экспрессии представленных маркеров.

Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработка и внедрение прогностической модели течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки на основании патоморфологических параметров опухолевого микроокруже-



ния», номер государственной регистрации 20190038 от 24.01.2019 г.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson RF, Maity A. Radiotherapy and the Tumor Microenvironment: Mutual Influence and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2014;772:147-65.
2. Walton EL. Radiotherapy and the tumor microenvironment: The "macro" picture. *Biomedical Journal*. 2017;40:185-88.
3. Witz IP. The Tumor Microenvironment: The Making of a Paradigm. *Cancer Microenvironment*. 2009;2:9-17.
4. Son B, Lee S, Youn H, Kim E, Kim W, Youn B. The role of tumor microenvironment in therapeutic resistance. *Oncotarget*. 2016;8-12.
5. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Kułach N. Tumor Microenvironment as A "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3212-24.
6. Hampton KK, Stewart R, Napier D, Claudio PP, Craven RJ. PGRMC1 Elevation in Multiple Cancers and Essential Role in Stem Cell Survival. *Advances in Lung Cancer*. 2015;04:37-51.
7. Якушина ВД, Васильева ОА, Рязанцева НВ, Новицкий ВВ, Савельева ОЕ. Галектин-1: роль в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета. *Мед Иммунология*. 2012;14(1-2):21-32.
8. Зиновкин ДА. Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриальной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания. *Опухоли Женской Repродуктивной Системы*. 2016;12(1):73-78.
9. Зиновкин ДА. Роль стромального компонента эндометриальной аденокарциномы тела матки в прогнозе 5-летней выживаемости после радикального оперативного лечения. *Евразийский Онкол Журн*. 2016;3(10):644-51.
10. Kuo P, Le Q-T. Galectin-1 links tumor hypoxia and radiotherapy. *Glycobiology*. 2014;24:921-25.

#### REFERENCES

1. Thompson RF, Maity A. Radiotherapy and the Tumor Microenvironment: Mutual Influence and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2013:147-65.
2. Walton EL. Radiotherapy and the tumor microenvironment: The "macro" picture. *Biomedical Journal*. 2017;40:185-88.
3. Witz IP. The Tumor Microenvironment: The Making of a Paradigm. *Cancer Microenvironment*. 2009;2:9-17.
4. Son B, Lee S, Youn H, Kim E, Kim W, Youn B. The role of tumor microenvironment in therapeutic resistance. *Oncotarget*. 2016;8-12.

5. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Kułach N. Tumor Microenvironment as A "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3212-24.

6. Hampton KK, Stewart R, Napier D, Claudio PP, Craven RJ. PGRMC1 Elevation in Multiple Cancers and Essential Role in Stem Cell Survival. *Advances in Lung Cancer*. 2015;04:37-51.

7. Yakushina VD, Vasil'eva OA, Ryazanceva NV, Novickij VV, Savel'eva OE. Galektin-1: rol' v formirovanii osobennostej vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta. *Med Immunologiya*. 2012;14(1-2):21-32. (in Russ.)

8. Zinovkin DA. Rol' vospalitel'nogo komponenta opuholevogo mikrookruzeniya endometrioidnoj adenokarcinomy tela matki pri razlichnyh iskhodah zabolevaniya. *Opuholi Zhenskoy Reprodukivnoy Sistemy*. 2016;12(1):73-78. (in Russ.)

9. Zinovkin DA. Rol' stromal'nogo komponenta endometrioidnoj adenokarcinomy tela matki v prognoze 5-letnej vyzhivaemosti posle radikal'nogo operativnogo lecheniya. *Evrasijskij Onkol Zhurn*. 2016;3(10):644-51. (in Russ.)

10. Kuo P, Le Q-T. Galectin-1 links tumor hypoxia and radiotherapy. *Glycobiology*. 2014;24:921-25.

#### Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,  
г. Гомель, ул. Ланге, 5,  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
кафедра патологической анатомии,  
Тел. моб.: +375 29 1827416,  
e-mail: zinych007@yandex.ru  
Зиновкин Дмитрий Александрович

#### Сведения об авторах

Зиновкин Д.А., ассистент кафедры патологической анатомии  
УО «Гомельский государственный медицинский университет».

#### Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,  
Gomel, Lange Str., 5,  
Gomel State Medical University,  
Department of Pathology,  
Mob.tel.: +375 29 1827416,  
e-mail: zinych007@yandex.ru  
Zinovkin Dmitry Aleksandrovich

#### Information about the authors

Zinovkin D.A., Assistant of the department of Pathology EE  
«Gomel State Medical University».

Поступила 22.08.2019

УДК 616.12-089-005.1:547.466.26

## ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА КРОВОПОТЕРЮ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Д. В. Осипенко, А. А. Скороходов, А. А. Силанов

#### Учреждение

«Гомельский областной клинический кардиологический центр»  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** изучить эффективность применения малых доз аминокaproновой кислоты (АКК) (8–12 г) при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) с оценкой влияния на кровопотерю, число трансфузий, осложнений и показатели тромбоэластометрии.

**Материалы и методы.** В проспективном, рандомизированном исследовании участвовали 113 пациентов, которым проводились плановые операции на сердце в условиях ИК. Были сформированы две группы: 1-я группа (n = 51) — пациентам внутривенно вводили болюс АКК — 75 мг/кг с титрованием — 30 мг/кг/ч во время ИК; 2-я группа (n = 62) — контрольная.

**Заключение.** Введение малых доз АКК (10,2 (8,9; 11,4) г) способствует уменьшению объема отделяемого по дренажам на 30 %, снижению частоты трансфузий на 38 % в течение 36–48 ч после операции, без увеличения числа осложнений.

**Ключевые слова:** аминокaproновая кислота, кардиохирургия, искусственное кровообращение, кровопотеря, препараты крови.