

- health. *Ozhireniye i metabolism. – Obesity and metabolism*. 2019;16(3):11-19. (In Russ.)).
<https://doi.org/10.14341/omet10015>
24. Дадаева В. А., Александров А. А., Орлова А. С., Драпкина О. М. Сон и ожирение: механизмы взаимосвязи. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(4):564-570. [Dadaeva V. A., Aleksandrov A. A., Orlova A. S., Drapkina O. M. Sleep and obesity: mechanisms of association. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. – *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):564-570. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-08-10>
25. Demirci K., Akgönül M., Akpinar A. Relationship of smartphone use severity with sleep quality, depression, and anxiety in university students. *J. Behav. Addict.* 2015;4(2):85-92. <https://doi.org/10.1556/2006.4.2015.010>

Поступила 13.01.2021

Сведения об авторах:

Осипов Евгений Викторович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2; тел.: 89281879779; e-mail: aaaw2001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4196-2014>

Нальгиева Зухра Магомедовна, обучающаяся лечебно-профилактического факультета; тел.: 89289064045; e-mail: zmnalgieva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3932-637X>

Батюшин Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2; тел.: 89185018801, 88632014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

Косякова Яна Сергеевна, старший преподаватель кафедры документоведения и языковой коммуникации; тел.: 89198701551; e-mail: yask_2018@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4196-2014>

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616-006.6:616.71-007.234
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17011>
ISSN – 2073-8137

ПОЛИМОРФИЗМЫ rs9594738 И rs9594759, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. И. Кит, О. С. Шлык, Л. Н. Ващенко, И. Р. Дашкова,
Н. Н. Тимошкина, А. А. Пушкин, Е. В. Заикина, Е. Н. Черникова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону,
Российская Федерация

POLYMORPHISMS OF THE rs9594738 AND rs9594759 ASSOCIATED WITH BREAST CANCER METASTASIS

Kit O. I., Slyk O. S., Vashchenko L. N., Dashkova I. R.,
Timoshkina N. N., Pushkin A. A., Zaikina E. V., Chernikova E. N.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

В последние годы активно изучается связь лиганда рецептора – активатора NF-κB (RANKL) с риском развития остеопении и остеопороза в разных популяциях. В исследовании изучались ассоциации rs9594738 и rs9594759 со снижением минеральной плотности костной ткани у больных раком молочной железы (РМЖ). Проведено генотипирование больных раком молочной железы методами аллель-специфичной ПЦР и секвенирования по Сенгеру. Выявлено, что из 217 обследованных 24,6 % обладали wild type по обоим исследованным однонуклеотидным полиморфизмам (SNP). Полиморфизм rs9594738 встречался в общей группе* с частотой 0,440. Частота встречаемости полиморфизма rs9594759 составляла 0,490. Обнаружено увеличение риска развития костных метастазов РМЖ в 3,14 раза при наличии полиморфизмов rs9594738 и rs9594759 в группе больных с метастазами РМЖ в кости (OR=3,14, 95 % CI 1,59–6,24, p=0,0014). Чувствительность модели составила 74,3 %, специфичность – 69,1 %.

Таким образом, изученные полиморфизмы могут быть рассмотрены в качестве комплексной модели оценки риска метастазирования РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, полиморфизм rs9594738, rs9594759

In recent years, the RANKL relation with the risk of osteopenia and osteoporosis in different populations has been actively studied. In the research was to study the rs9594738 and rs9594759 polymorphisms association with a decrease of bone mineral density in patients with breast cancer. In the work breast cancer patients were genotyped by allele-specific PCR and Sanger sequencing. Results. The analysis of genetic risk factors, which deal with a decrease of bone mineral density, was carried out. The rs9594738 polymorphism occurred in the general group with a frequency of 0.440. The frequency of occurrence of the rs9594759 polymorphism was 0.490. It was found that the presence of two alleles were associated with the increased risk of breast cancer metastasis for homozygotes for rs9594738 and rs9594759 only in the group of patients with breast cancer metastases to the bone (OR=3.14, 95 % CI 1.5–6.24, p=0.0014) for 3.14 times. The obtained sensitivity of the metastatic risk model was 74.3 %, specificity – 69.1 %.

In conclusion all the studied polymorphisms can be considered as a complex model for assessing the risk of bone breast cancer metastasis.

Keywords: breast cancer, metastases, osteoporosis, bone mineral density, polymorphism rs9594738, rs9594759

* Общая группа включала группу условно здоровых женщин, больных РМЖ без метастазов и больных с метастазами.

Для цитирования: Кит О. И., Шлык О. С., Ващенко Л. Н., Дашкова И. Р., Тимошкина Н. Н., Пушкин А. А., Заикина Е. В., Черникова Е. Н. ПОЛИМОРФИЗМЫ RS9594738 И RS9594759, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(1):38-42. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17011>

For citation: Kit O. I., Slyk O. S., Vashchenko L. N., Dashkova I. R., Timoshkina N. N., Pushkin A. A., Zaikina E. V., Chernikova E. N. POLYMORPHISMS OF THE RS9594738 AND RS9594759 ASSOCIATED WITH BREAST CANCER METASTASIS. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(1):38-42. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17011> (In Russ.)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
МПК – минеральная плотность кости
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РМЖ – рак молочной железы
AUC – (Area Under Curve) площадь под кривой
HWE – Hardy – Weinberg Equilibrium
LD – (Linkage disequilibrium) неравновесное сцепление

OPG – остеопротегерин
RANK – рецептор-активатор NF-κB
RANKL – RANK-лиганд
ROC – (receiver operating characteristic) рабочая характеристика приёмника
SNP – (Single Nucleotide Polymorphism) однонуклеотидный полиморфизм

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой наиболее распространенное онкологическое заболевание женского населения в экономически развитых странах Европы и Америки [1]. Возникновение данной онкопатологии ассоциировано с рядом молекулярно-генетических факторов, к которым относят высокочастотные мутации генов системы репарации ДНК, ремоделирования хроматина и регуляции клеточного цикла, а также мутации генов FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, CASP8, BRIP1 и PALB2 [2–5].

Известно, что сигнальная система RANKL/RANK/OPG, ответственная за ремоделирование и резорбцию костной ткани, играет важную роль в развитии РМЖ и его метастазировании в кости [6]. Высвобождение факторов роста и цитокинов, поддерживающих пролиферацию и секрецию RANKL, опосредовано процессами обновления костного матрикса. Микроокружение костной ткани и секретируемый RANKL приводят к миграции RANK-экспрессирующих циркулирующих клеток РМЖ [7].

RANKL, являющийся продуктом гена TNFSF11, отличается высоким полиморфизмом. К клинически значимым однонуклеотидным заменам (SNP) относят rs9594738 (<https://www.snpedia.com/index.php/Rs9594738>) и rs9594759 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9594759>). В эксперименте S. Yao с соавт., предполагающем трансплантацию гемопоэтических клеток, было продемонстрировано значение rs9594738 в интенсификации потери костной ткани [8]. T. Alfred с соавт. рассматривали rs9594759 в качестве генетического маркера снижения МПК [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизмов rs9594738 и rs9594759 со снижением минеральной плотности костной ткани у больных раком молочной железы.

Материал и методы. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов rs9594738 и rs9594759 было проведено у 107 пациенток с местнораспространенным раком молочной железы (n=29) и с метастазами рака молочной железы в кости (n=78). Контрольную группу составили 110 здоровых женщин с длительностью менопаузального периода не менее 5 лет. Каждая пациентка подписала добровольное письменное согласие на участие в проведении настоящего исследования.

У всех пациенток была проведена процедура измерения минеральной плотности правой и левой бедренных костей, лучевой кости и позвоночника с помощью ультразвукового костного денситометра SONOST-3000. На основании результатов денситометрии испытуемые были распределены на группы с нормальной МПК (n=37), пациентов с признаками остеопении (n=66) и остеопороза (n=15).

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы венозной крови, отобранной в пробирки с ЭДТА-К₂ (Vac-Tube, Корея). Геномную ДНК выделяли с помощью набора реагентов «ДНК-сорб-В» («Амплисенс», Россия) по протоколу производителя. Аллель-специфичную ПЦР проводили в амплификаторе «CFX96» (Bio-Rad, США). Идентификацию продуктов амплификации осуществляли путем секвенирования по Сенгеру.

Статистическую оценку значимости различий проводили с помощью произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 в онлайн-калькуляторе Medstatistic (<https://medstatistic.ru/index.php>). Отклонение частот генотипов от равновесия Hardy – Weinberg оценивали с помощью онлайн-калькулятора HWE Test Michael H. Court (20052008) на базе Excel. Для количественной оценки рисков снижения МПК у носителей риск-аллелей и генотипов определяли относительный риск (OR, CI 95 %), оцениваемый как вероятность попадания или непадения носителя мутантного аллеля в группу пациентов с остеопенией и остеопорозом. Значимость прогностического потенциала SNP подтверждали с помощью логистического регрессионного анализа. Для проведения анализа диагностической способности модели с помощью онлайн-калькулятора «ROC analysis» (<http://www.jrocf.it.org>) проводили построение ROC-кривой, после чего определяли площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность.

Результаты и обсуждение

Анализ распределения частот аллелей и генотипов

Для каждого из исследуемых полиморфизмов были определены частоты аллелей и генотипов в группах больных с местно-распространенным РМЖ, с метастазами РМЖ в кости и в группе контроля. Статистически значимых отличий установленных частот аллелей и генотипов rs9594738 (p=0,094) и rs9594759 (p=0,099) от частот в европейской популяции выявлено не было. Из 217 обследованных 24,6 % обладали wild type по обоим исследованным SNP. Во всех исследуемых группах по всем полиморфизмам преобладали гетерозиготные генотипы. rs9594738 встречался в общей группе с частотой 0,440. Частота встречаемости rs9594759 составляла 0,490. Установленные частоты генотипов исследованных полиморфизмов соответствовали распределению частот Hardy – Weinberg как в общей группе, так и в исследуемых подгруппах.

Не было выявлено достоверных различий распределения частот генотипов между больными с местнораспространенной формой РМЖ, с метастазами РМЖ в кости и контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1
Анализ распределения частот генотипов
в группах больных и здоровых

Гено- типы	Установленные частоты генотипов		Ожидаемые частоты генотипов		p
	абс.	%	абс.	%	
rs9594738					
Условно здоровые					
C/C	30	27,3	27,5	25	0,340
C/T	50	45,4	55,0	50	
T/T	30	27,3	27,5	25	
PMЖ					
C/C	9	31	9,4	32,4	0,768
C/T	15	51,7	14,2	48,9	
T/T	5	17,3	5,4	18,6	
PMЖ+MTC					
C/C	22	28,2	24,3	31,2	0,299
C/T	43	55,1	38,5	49,4	
T/T	13	16,7	15,3	19,4	
rs9594759					
Условно здоровые					
C/C	10	9,1	14,5	13,2	0,061
C/T	60	54,5	50,9	46,3	
T/T	40	36,4	44,5	40,5	
PMЖ					
C/C	9	31	8,8	30,5	0,897
C/T	14	48,3	14,3	49,5	
T/T	6	20,7	5,8	20	
PMЖ+MTC					
C/C	19	24,5	20,5	26,3	0,492
C/T	42	53,8	39,0	50	
T/T	17	21,8	18,5	23,7	

Анализ распределения генотипов rs9594738 внутри исследуемых групп показал отсутствие статистически значимых отличий между пациентками с нормальной МПК, остеопенией и остеопорозом в общей группе ($\chi^2=6,973$, $p=0,138$). Также не было выявлено различий распределения генотипов rs9594738 среди пациенток с местно-распространенной формой PMЖ и больных с метастазами при нормальной МПК и при низких показателях МПК ($p=0,647$, $p=0,108$) (табл. 2).

Таблица 2
Состояние костной ткани у носителей
разных генотипов rs9594738

Гено- типы	Состояние костной ткани						χ^2	p
	Нормаль- ная МПК		Остео- пения		Остео- поров			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
PMЖ								
C/C	3	23,1	6	37,6	0	0	0,967	0,617
C/T	8	61,5	7	43,7	0	0		
T/T	2	15,4	3	18,7	0	0		
PMЖ+MTC								
C/C	7	43,7	12	25,5	2	13,4	9,448	0,108
C/T	5	31,3	27	57,5	12	80		
T/T	4	25	8	17	1	6,6		

Значимых различий в распределении генотипов rs9594738 при нормальной МПК между группами условно здоровых женщин, пациенток с PMЖ и с метастазами PMЖ в кость выявлено не было ($\chi^2=4,121$, $p=0,390$). Не было выявлено отличий в распределении генотипов rs9594738 при остеопении и остеопорозе между группами относительно здоровых женщин, пациенток с PMЖ и с метастазами PMЖ в кость ($\chi^2=3,511$, $p=0,477$; $\chi^2=9,488$, $p=1,00$).

При анализе распределения генотипов rs9594759 (табл. 3) статистически значимых отличий в их распределении между пациентками с нормальной МПК, остеопенией и остеопорозом в общей группе выявлено не было ($\chi^2=2,523$, $p=0,641$), как не было различий в распределении генотипов rs9594759 при нормальной МПК между группами относительно здоровых женщин, пациенток с PMЖ и с метастазами PMЖ в кость ($\chi^2=9,488$, $p=0,452$). Статистически значимых отличий в распределении генотипов rs9594759 при остеопении и остеопорозе между группами относительно здоровых женщин, пациенток с PMЖ и с метастазами PMЖ в кость также выявлено не было ($\chi^2=9,488$, $p=0,540$; $\chi^2=9,488$, $p=1,00$).

Таблица 3
Состояние костной ткани у носителей
разных генотипов rs9594759

Гено- типы	Состояние костной ткани						χ^2	p
	Нормаль- ная МПК		Остео- пения		Остео- пороз			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
PMЖ								
C/C	3	25	6	35,3	0	0	5,991	0,661
C/T	7	58,3	7	41,2	0	0		
T/T	2	16,7	4	23,5	0	0		
PMЖ+MTC								
C/C	6	40	11	22,9	2	13,3	9,448	0,382
C/T	6	33,3	26	56,3	10	66,7		
T/T	4	26,7	4	20,8	3	20		

Таким образом, не было выявлено отличий распределения генотипов внутри исследуемых групп.

Анализ относительного риска

Для количественной оценки вероятности снижения МПК был проведен анализ относительного риска для каждого изучаемого полиморфизма. При анализе ассоциации мутантного аллеля Т (rs9594738) было обнаружено, что у его носителей в группе пациенток с PMЖ без метастазов в кость риск развития остеопоретических изменений костной ткани снижался в 0,75 раза ($OR=0,750$, 95 % CI 0,397–1,418), в то время как анализ ассоциации в группе с метастазами PMЖ в кость убедительно продемонстрировал увеличение риска снижения МПК в 1,26 раза ($OR=1,263$, 95 % CI 0,915–1,744).

Согласно кодоминантной модели генотип C/T (rs9594738) статистически значимо был ассоциирован со снижением МПК и высоким риском развития остеопоретических изменений костной ткани [$p=0,038$, $OR=0,28$ (0,01–0,54)]. Кроме того, согласно модели сверхдоминирования, генотип C/T (rs9594738) также ассоциировался с высоким риском развития остеопении и остеопороза [$p=0,011$, $OR=0,30$ (0,07–0,52)]. Следует отметить, что ассоциация генотипа C/T с риском снижения МПК наблюдалась только в группе больных PMЖ с метастазами в кость [$OR=0,50$ (0,08–0,91)].

Так как выявленный уровень LD был ассоциирован с неравновесным сцеплением ($D'=0,96$), целесообразным представлялось проведение анализа распределения частот гаплотипов во всех исследуемых подгруппах.

Выявлено, что наличие двух аллелей увеличивает риск снижения МПК более чем в 3 раза для гомозигот rs9594738 и rs9594759 только в группе больных с метастазами РМЖ в кость ($OR=3,14$, 95 % CI 1,59–6,24, $p=0,0014$). Так как в группе больных с метастазами РМЖ обнаруживалась тенденция к преимущественному наличию генотипа Т/Т (rs9594738/rs9594759), данный полиморфизм может служить основой для создания панели оценки риска развития метастатического поражения костей. Для данной модели AUC составил 0,785, что позволяет говорить о её высоком прогностическом потенциале. Чувствительность теста составила 74,3 %, специфичность – 69,1 %.

Одним из наиболее частых осложнений терапии РМЖ у пациенток в постменопаузальном периоде являются переломы, которые приводят к инвалидизации и снижению качества жизни. Известно, что депривация эстрогенов приводит к смещению баланса процессов метаболизма костной ткани в сторону резорбции за счет активации системы RANKL/RANK/OPG [10]. Было показано, что ген RANKL индуцирует активацию остеокластов, связываясь с рецептором остеокластов RANK [11]. Антагонистом RANKL, предотвращающим его связывание с рецептором остеокластов, является растворимый рецептор OPG, интенсивная выработка которого напрямую зависит от уровня циркулирующих эстрогенов [12]. Эстрогены стимулируют секрецию некоторых аутокринных факторов роста остеобластов: проколлагена типа 1 и инсулиноподобного фактора роста 1 [13]. Кроме гормональных факторов, вклад в регуляцию функциони-

рования системы RANKL/RANK/OPG вносят полиморфизмы rs9594738 и rs9594759 [14].

Несмотря на то что во многих исследованиях была выявлена ассоциация наличия rs9594738 и rs9594759 со снижением МПК и остеопоротическими изменениями костной ткани, результаты, полученные в ходе проведенного исследования, не позволяют говорить о связи изучаемых полиморфизмов с развитием остеопороза у пациенток с РМЖ в постменопаузальном периоде. Кроме того, не было обнаружено статистически значимых отличий распределения генотипов rs9594738 и rs9594759 в общей группе обследованных женщин, а также между группами относительно здоровых женщин, пациенток с РМЖ и пациенток с метастазами РМЖ в кость. Однако установленные частоты распределения генотипов соответствовали ожидаемым частотам по закону Hardy – Weinberg как в общей группе, так и среди исследуемых подгрупп. Неоднозначность полученных результатов может быть связана с тем, что общая группа пациенток состояла не только из жительниц Южного федерального округа, но и Северного Кавказа и Республики Крым.

Заключение. Оценка распределения генотипов rs9594738 и rs9594759 в группе пациенток с РМЖ без метастазов в кость и с метастазами не выявила статистически значимых отличий. Ассоциации наличия изучаемых полиморфизмов со снижением МПК и увеличением риска переломов среди относительно здоровых женщин с низкой МПК и пациенток с РМЖ без метастазов в кость выявлено не было. Обнаружено, что увеличение риска метастазирования рака молочной железы было ассоциировано с носительством генотипа Т/Т (rs9594738/rs9594759).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Britt K. L., Cuzick J., Phillips K. A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat. Rev. Cancer*. 2020;20(8):417–436. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
2. Kuo S. H., Wei M. F., Lee Y. H., Yang W. C., Yang S. Y. [et al.]. MAP3K1 Expression is Associated With Progression and Poor Prognosis of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Early-Stage Breast Cancer. 2020. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-53956/v1>. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-53956/v1>
3. Nourolahzadeh Z., Houshmand M., Mohammad F. M., Ghorbani S. Correlation between Lsp1 (Rs3817198) and Casc (Rs4784227) Polymorphisms and the Susceptibility to Breast Cancer. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2020;9(3):291–296. <https://doi.org/10.29252/rbmb.9.3.291>
4. Vagena A., Papamentzelopoulou M., Kalfakakou D., Kolia P., Papadimitriou C. [et al.]. PALB2 c.2257C>T truncating variant is a Greek founder and is associated with high breast cancer risk. *J. Hum. Genet.* 2019;64(8):767–773. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0612-6>
5. Кит О. И., Шатова Ю. С., Новикова И. А., Владимирова Л. Ю., Ульянова Е. П. [и др.]. Экспрессия p53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(1):85–88. [Kit O. I., Shatova Yu. S., Novikova I. A., Vladimirova L. Yu., Ulianova E. P. [et al.]. P53 and BCL2 expression in different breast cancer subtypes. *Fundamentalnye issledovaniia*. – *Fundamental Studies*. 2014;10(1):85–88. (In Russ.)]
6. Lovšin N., Marc J. Glucocorticoid Receptor Regulates TNFSF11 Transcription by Binding to Glucocorticoid Responsive Element in TNFSF11 Proximal Promoter Region. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1054. <https://doi.org/10.3390/ijms22031054>
7. Wu X., Li F., Dang L., Liang C., Lu A., Zhang G. RANKL/RANK System-Based Mechanism for Breast Cancer Bone Metastasis and Related Therapeutic Strategies. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020;8:76. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00076>
8. Yao S., Sucheston L. E., Smiley S. L., Davis W., Conroy J. M. [et al.]. Affiliations expand Common genetic variants are associated with accelerated bone mineral density loss after hematopoietic cell transplantation. *PLoS One*. 2011;6(10):e25940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025940>
9. Alfred T., Ben-Shlomo Y., Cooper R., Hardy R., Cooper C. [et al.]. Genetic markers of bone and joint health and physical capability in older adults: the HALCYON programme. *Bone*. 2013;52(1):278–285. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.004>
10. Mohammadi H., Karimifar M., Heidari Z., Zare M., Amani R. The effects of wheat germ consumption on mental health and brain-derived neurotrophic factor in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr. Neurosci.* 2021;1–8. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1708032>
11. Okamoto K. Role of RANKL in cancer development and metastasis. *J. Bone Miner. Metab.* 2021;39(1):71–81. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01182-2>
12. Farrokhi A., Mirafte M., Chenari M., Akbari H., Nikouejad H., Naimi E. The Relationship between Serum and Gene Expression Levels of RANK, RANKL and Osteoprotegerin Inflammatory Pathway with Unstable Angina: A Case-control Study. *Iranian J. Allergy, Asthma Immunol.* 2021;20(4):473–483.
13. Zhang W., Shen X., Wan C., Zhao Q., Zhang L. [et al.]. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK. *Cell. Biochem. Funct.* 2012;30(4):297–302. <https://doi.org/10.1002/cbf.2801>
14. Kim A. R., Kim J. H., Choi Y. H., Jeon Y. E., Cha J. H. [et al.]. The presence of neutrophils causes RANKL expression in periodontal tissue, giving rise to osteoclast formation. *J. Periodontol. Res.* 2020;55(6):868–876. <https://doi.org/10.1111/jre.12779>

Поступила 17.09.2021

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор;
тел.: 8(863)3000200 доб. 997; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Шлык Ольга Сергеевна, аспирант, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения;
тел.: 8(863)3000200 доб. 208; 89185062167; e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

Вашенко Лариса Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы; тел.: 8(863)3000200 доб. 220; e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

Дашкова Ирина Рудольфовна, доктор медицинских наук, профессор, врач-хирург;
тел.: 8(863)3000200 доб. 222; e-mail: dashkovair@rniioi.ru

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии;
тел.: 8(863)3000200 доб. 470; e-mail: timoshkinann@rniioi.ru

Пушкин Антон Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории; тел.: 8(863)3000200 доб. 472; e-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

Заикина Екатерина Владиславовна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра;
тел.: 8(863)3000200 доб. 490; e-mail: katherine_bio@mail.ru

Черникова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог консультативно-диагностического отделения;
тел.: 8(863)3000200 доб. 205; e-mail: 79286065573@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.15-07/616-005.1

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17012>

ISSN – 2073-8137

АНГИОГЕНЕЗ КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Н. В. Бойко, И. В. Стагниева, В. В. Быкова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону,
Российская Федерация

ANGIOGENESIS AS A TYPICAL PATHOLOGIC PROCESS IN RECURRENT EPISTAXIS

Boiko N. V., Stagnieva I. V., Bykova V. V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Произведено гистологическое и ультраструктурное исследование биоптатов мукоперихондрия 17 больных в возрасте от 32 до 56 лет, страдающих рецидивирующими носовыми кровотечениями неясной этиологии. При гистологическом исследовании биоптатов обнаружены очаги утолщенного эпителия до ЭП $257 \pm 19,6$ ммк при соотношении базального, промежуточного и поверхностного слоев 1:12,3:4,4. В эпителии отмечено присутствие клеток – маркеров папилломавирусной инфекции – койлоцитов. Выраженное увеличение толщины слоя эпителия сочетается с прорастанием сосудов в эту клеточную массу для обеспечения трофики эпителиального пласта. Вновь образованные сосуды извилисты, тонкостенны, очагово лишены базальной мембраны, с меняющимся на протяжении диаметром просвета. Эндотелий сосудов нередко слущен, дистрофически изменен, что приводит к их тромбозу и некрозу прилежащих тканей с формированием микроэрозий или более глубоких альтераций слизистой оболочки и развитию кровотечений. При ультраструктурном исследовании в цитоплазме эндотелиальных клеток обнаружены тельца Вейбеля – Паладе в большом количестве, что является признаком активации процессов ангиогенеза. Наши исследования показали возможность возникновения носового кровотечения при персистирующей вирусной инфекции в результате индуцированного ею ангиогенеза.

Ключевые слова: носовое кровотечение, морфологические изменения, слизистая оболочка носа, ангиогенез

A histological and ultrastructural study of mucoperichondrium biopsy specimens was carry out in 17 patients aged between 32 and 56, suffering from idiopathic recurrent epistaxis.

Histological study of mucoperichondrium biopsy specimens showed thickened epithelium foci of up to 257 ± 19.6 mmk at a ratio of the basal, intermediate and upper layers of 1:12.3:4.4. The epithelium revealed a presence of the human papillomavirus infection marker cells – koilocytes. Evident thickening of the epithelium layer is associated with vascular invasion in this cell mass, thus providing trophism. Newly-formed vessels invade in the thickened epithelial layer as part of connective mammuli, they are tortuous, thin-walled, partly devoid of the basic membrane, with a variable luminal diameter. These vascular endothelium is at many places cast-off, dystrophic, which leads to thrombosis and necrosis of adjacent tissues with formation of microerosions or deeper mucosa alterations and hemorrhage development. The ultrastructural study