

V.V. Myasoedova. – Khar'kov: Raritety` Ukrainy`, 2011.– 252 s.

Бабак О.Я., Молодан В.І., Лапшина К.А., Просоленько К.А. Использование биомаркеров при малоинвазивной диагностике неалкогольного стеатогепатита у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. New Armenian Medical Journal. - №2. – 2017.- С. 46-51.

Babak O.Ya., Molodan V.I., Lapshina K.A., Prosolenko K.A. Ispol'zovanie biomarkerov pri maloinvazivnoj diagnostike nealkogol'nogo steatogepatita u pacientov s nealkogol'noj zhirovoy bolezni'yu pecheni. New Armenian Medical Journal. - #2. – 2017.- S. 46-51.

Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. – 2015. - Vol. 62 (1 Suppl). - S47-64.

Danford CJ, Lai M. NAFLD: a multisystem disease that requires a multidisciplinary approach. Frontline Gastroenterology. 2019;10: 328-329.

Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):424-429. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>

Dyson JK, Anstee QM, McPherson S Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Frontline Gastroenterology 2014; 5: 211-218.

Sheth, Sunil G., and Sanjiv Chopra. "Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults." Waltham (MA): UpToDate (2017).

Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 2166–71. doi: 10.2215/CJN.05050610.

УДК 616.62-006.6-077.17

Fedevych Vitalii S.

assistant of department of urology

faculty of postgraduate education,

Danylo Halytsky Lviv national medical university, Ukraine

RELATIONSHIP OF THE DEGREE OF NEOPLASIA AND VEGF, TNF- α AND TNF- β MOLECULAR MARKERS IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER IN STAGE T₃N₀M₀

Федевич Виталий Степанович

асистент кафедры урологии факультета последипломного образования,

Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого, Украина

СВЯЗЬ СТЕПЕНИ НЕОПЛАЗИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ VEGF, TNF- α И TNF- β У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ СТАДИИ T₃N₀M₀

Abstract. The purpose of the study was to determine the molecular markers of VEGF, TNF- α and TNF- β in the urine of patients with bladder cancer stage T₃N₀M₀ and to establish their relation to the degree of G neoplasia. The study included 47 patients with bladder cancer stage T₃N₀M₀ (main group). Clinical data from 30 healthy individuals were used as control group data. The determination of the molecular markers of VEGF, TNF- α and TNF- β in the urine of patients with bladder cancer in stage T₃N₀M₀ may serve the basis for the development of new methods for early diagnosis of the disease, as well as predicting the course and evaluating the effectiveness of treatment.

Аннотация. Целью исследования стало определение молекулярных маркеров VEGF, TNF- α и TNF- β в моче больных раком мочевого пузыря стадии T₃N₀M₀ и установления их связи со степенью неоплазии G. В работу было включено 47 больных с раком мочевого пузыря стадии T₃N₀M₀ (основная группа). В качестве контроля были использованы клинические данные 30 здоровых людей. Определение содержания молекулярных маркеров VEGF, TNF- α и TNF- β в моче больных с раком мочевого пузыря в стадии T₃N₀M₀ может быть основанием для разработки новых методов ранней диагностики заболеваний, а также прогнозирования течения и оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, фактор роста эндотелия сосудов, фактор некроза опухоли, полиморфизм.

Несмотря на современные достижения в диагностической и лечебной тактике больных раком мочевого пузыря (РМП), актуальность этой онкоурологической проблемы остается насущной и до сих пор. Согласно данных Украинского национального канцер-регистра, в 2018 году показатель заболеваемости раком мочевого пузыря

составлял 11,4 человек на 100 тыс. населения. Из числа впервые выявленных 14,7% больных имели стадию T₃, а показатель смертности достигал 8 на 100 тыс. мужчин и 1,3 - женщин [1].

Одним из основных факторов развития и распространения опухолевых клеток является ангиогенез. К настоящему времени полностью

подтверждены данные об участии VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и TNF (фактор некроза опухоли) в митогенной активности клеток, в развитии и прогрессе злокачественных новообразований [2,3,4]. Безусловно, что оценка ангиогенеза опухоли является важной для прогнозирования течения болезни и назначения адекватного лечения при многих злокачественных опухолях [5,6].

Цель исследования: определить молекулярные маркеры VEGF, TNF- α и TNF- β в моче больных раком мочевого пузыря стадии T₃N₀M₀ и установить их связь со степенью неоплазии G.

Материалы и методы: В исследование было включено 47 больных с РМП стадии T₃N₀M₀ (основная группа), среди которых было 27 мужчин и 20 женщин. Средний возраст мужчин составлял 58,1 $\pm$ 7,8 лет, женщин - 59,4 $\pm$ 1,3 лет. В качестве контроля использовались клинические данные 30 здоровых людей.

Для определения G+405C полиморфизма, амплифицированные фрагменты длиной 273 п.н. подвергали рестриktionному расщеплению эндонуклеазой BsmFI. Продукты рестрикции фракционировали в 2,2% агарозном геле с бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете. Патоморфологическое исследование проводилось на светооптическом микроскопе „Prima Star“, препараты окрашивались гематоксилин-эозином и рассматривались при увеличении в 100 и 400 раз.

Анализ полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета программ Statistica v6.0. Статистическую

обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики. В качестве критерия достоверности разницы между группами использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни и тест Вилкоксона. Также полученные данные представлены в виде медианы с минимальным и максимальным разбегом для непараметрических составляющих. 95% ДИ (доверительный интервал) оценивался с использованием моделей случайных и фиксированных эффектов [7].

Результаты и их обсуждения. По результатам проведенного статистического анализа, у больных РМП стадии T₃N₀M₀ средний уровень VEGF в моче достигал 245,65 $\pm$ 7,90 пг/мл и существенно превышал данный показатель в контрольной группе, который составлял 131,23 $\pm$ 7,80 пг/мл, при этом разница была статистически достоверной (p=0,04). Детальная статистическая характеристика показателей VEGF в моче исследуемых групп приведена в таблице 1.

При изучении уровня VEGF в моче больных со степенями неоплазии G1, G2, G3, было выявлено, что в упомянутых подгруппах пациентов среднее значение показателя составляло 239,59 $\pm$ 9,84 пг/мл, 246,84 $\pm$ 8,79 пг/мл и 251,57 $\pm$ 7,22 пг/мл соответственно. Как следует из полученных данных, чаще мы наблюдали низкую степень неоплазии G1, которая была выявлена у 19 из 47 больных, что составляло 40,43%, G2 была диагностирована у 34,04% пациентов, а степень G3 - у 25,53% больных РМП. Следует отметить, что в связи с ретроспективным характером исследования, вышеприведенные данные не вполне отображают действительную эпидемиологическую ситуацию относительно частоты степеней неоплазии РМП стадии T₃N₀M₀.

Таблица 1

Уровень VEGF у больных на РМП стадии T₃N₀M₀

Группы/подгруппы	Количество больных		VEGF _{ср} , пг/мл	95% ДИ для VEGF _{ср} , пг/мл	Медиана, пг/мл	min, пг/мл	max, пг/мл
	абс.	%					
T ₃ N ₀ M ₀	47	100	245,65 $\pm$ 7,90	241,18-250,12	248,65	149,73	283,98
T ₃ N ₀ M ₀ G1	19	40,43	239,59 $\pm$ 9,84	230,97-248,21	243,86	149,73	280,73
T ₃ N ₀ M ₀ G2	16	34,04	246,84 $\pm$ 8,79	240,87-252,81	249,80	185,36	283,73
T ₃ N ₀ M ₀ G3	12	25,53	251,57 $\pm$ 7,22	243,53-259,61	259,35	153,73	283,98
Контроль	30	-	131,23 $\pm$ 7,80	121,71-140,75	135,14	0	150,00
P1, контроль	-	-	0,04	-	-	-	-
P2, контроль	-	-	0,05	-	-	-	-
P3 контроль	-	-	0,04	-	-	-	-
P4, контроль	-	-	0,02	-	-	-	-
P2, 3	-	-	0,54	-	-	-	-
P2, 4	-	-	0,32	-	-	-	-
P3, 4	-	-	0,16	-	-	-	-

Полученные в ходе исследования данные относительно уровней TNF- α в моче больных с РМП стадии T₃N₀M₀ не имели принципиальных отличий от результатов, полученных при изучении нами стадий T1 и T2 [8]: у больных РМП средний уровень TNF- α в моче составлял 361,51 $\pm$ 6,76 пг/мл,

а в контрольной группе - 352,68 $\pm$ 6,75 пг/мл (различия статистически не достоверны (p>0,05)).

При определении уровней TNF- α у больных с разной степенью неоплазии было выявлено, что в подгруппах пациентов G1, G2, G3, средние значения этого маркера в моче составляли

360,04±5,97 пг/мл, 361,92±6,89 пг/мл и 363,07±7,50

пг/мл соответственно, что вместе с детальными статистическими данными приведено в таблице 2.

Таблица 2

Уровень TNF-α у больных на РМП стадии T3N0M0							
Группы/подгруппы	Количество больных		TNF-α ср, пг/мл	95% ДИ для TNF-α ср, пг/мл	Медиана, пг/мл	min, пг/мл	max, пг/мл
	абс.	%					
T3 N0M0	47	100	361,51±6,76	359,58-363,44	361,58	350,21	375,39
T3 N0M0, G1	19	40,43	360,04±5,97	357,35-362,73	360,18	350,21	368,75
T3 N0M0, G2	16	34,04	361,92±6,89	358,24-365,3	360,81	350,35	374,25
T3 N0M0, G3	12	25,53	363,07±7,50	358,83-367,31	365,0	350,32	375,39
Контроль	30	-	352,68±6,75	350,26-350,26	350,99	342,82	365,23
P1, контроль	-	-	0,51	-	-	-	-
P2, контроль	-	-	0,61	-	-	-	-
P3, контроль	-	-	0,68	-	-	-	-
P4, контроль	-	-	0,56	-	-	-	-
P2, 3	-	-	0,51	-	-	-	-
P2, 4	-	-	0,64	-	-	-	-
P3, 4	-	-	0,55	-	-	-	-

По данным проведенного исследования, у больных РМП стадии T3N0M0 средний уровень TNF-β в моче достигал 38,27±4,68 пг/мл, при том что в контрольной группе он составлял 33,82±4,62 пг/мл, и такая разница не была статистически достоверной ($p>0,05$).

У больных РМС и степенью неоплазии G1 средний уровень TNF-β в моче был 37,01±4,46 пг/мл, при степени G2 - 38,30±4,49 пг/мл и при степени неоплазии опухоли G3 - 40,01±4,83 пг/мл (Табл.3).

Таблица 3

Уровень TNF-β у больных РМП стадии T3N0M0							
Группы/подгруппы	Количество больных		TNF-β ср, пг/мл	95% ДИ для TNF-β ср, пг/мл	Медиана, пг/мл	min, пг/мл	max, пг/мл
	абс.	%					
T3 N0M0	47	100	38,27±4,68	36,95-39,59	37,66	30,15	46,55
T3 N0M0, G1	19	40,43	37,01±4,46	35,44-38,58	36,50	30,15	45,17
T3 N0M0, G2	16	34,04	38,30±4,49	36,6-40,00	37,74	30,68	45,70
T3 N0M0, G3	12	25,53	40,01±4,83	37,99-42,03	39,77	31,59	46,55
Контроль	30	-	33,82±4,62	32,17-35,47	34,08	27,04	42,02
P1, контроль	-	-	0,45	-	-	-	-
P2, контроль	-	-	0,38	-	-	-	-
P3, контроль	-	-	0,25	-	-	-	-
P4, контроль	-	-	0,18	-	-	-	-
P2, 3	-	-	0,63	-	-	-	-
P2, 4	-	-	0,71	-	-	-	-
P3, 4	-	-	0,32	-	-	-	-

Song Y. и соавт. [6] провели метаанализ 15 разнообразных публикаций из баз данных PubMed, Embase и Medline для оценки связи между полиморфизмом VEGF rs699947 и риском урологических новообразований. Авторами были доказаны более тесная связь указанного VEGF относительно риска рака мочевого пузыря в гетерозиготной генетической модели ($OR=1,48$, 95% $CI=1,17-1,89$), а также повышенный риск почечно-клеточного рака в доминантных, рецессивных гомо- и гетерозиготных генетических моделях, но при раке предстательной железы никакой ассоциации выявлено не было.

Fu D. и соавт. [3] при исследовании однонуклеотидных полиморфизмов с

полиморфизмами генов VEGF, доказали связь с риском развития рака мочевого пузыря.

Выводы. Проведенное нами исследование относительно определения молекулярных маркеров VEGF, TNF-α и TNF-β в моче больных раком мочевого пузыря стадии T3N0M0 и установление их связи со степенью неоплазии G доказали, что средний уровень VEGF в моче достигал 245,65±7,90 пг/мл и существенно превышал данный показатель в контрольной группе, который составлял 131,23±7,80 пг/мл. При этом, такая разница была статистически достоверной. В диагностике РМП чувствительность и специфичность уровня TNF-α в моче, были невысокими и составляли 30% и 20%

соответственно, а уровень TNF- β - еще более низкими - 25% и 20% соответственно, что не является репрезентативным для данного заболевания.

Литература:

Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 20. Київ, 2019. 58-59.

Попков В.М., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2016; № 2 (12):53-57.

Fu D, Li P, Cheng W, Tian F, Xu X, Yi X, Tang C, Wang Y, Hu Q, Zhang Z. Impact of vascular endothelial growth factor gene-gene and gene-smoking interaction and haplotype combination on bladder cancer risk in Chinese population. *Oncotarget*. 2017 Apr 4; 8(14):22927-22935.

Song Y, Yang Y, Liu L, Liu X. Association between five polymorphisms in vascular endothelial growth factor gene and urinary bladder cancer risk: A

systematic review and meta-analysis involving 6671 subjects. *Gene*. 2019 May 25; 698:186-197

Shen M, Zhou L, Zhou P, Zhou W, Lin X. Lymphotoxin β receptor activation promotes mRNA expression of RelA and pro-inflammatory cytokines TNF α and IL-1 β in bladder cancer cells. *Mol Med Rep*. 2017 Jul;16(1):937-942. doi: 10.3892/mmr.2017.6676.

Song Y, Hu J, Chen Q, Guo J, Zou Y, Zhang W, Chen X, Hu W, Huang P. Association between vascular endothelial growth factor rs699947 polymorphism and the risk of three major urologic neoplasms (bladder cancer, prostate cancer, and renal cell carcinoma): A meta-analysis involving 11,204 subjects. *Gene*. 2018 30;679:241-252. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.005.

Нланта С. Медико-біологічна статистика. Пер. с англ. М: Практика; 1998. 459 с. [Russian].

Федевич В.С., Борис Ю.Б. Молекулярні маркери VEGF, TNF- α і TNF- β у хворих на рак сечового міхура в стадії T1N0M0 та їх зв'язок зі ступенем неоплазії пухлини. Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. 2019; 1/1:11-15.

Khareba Gennadii

candidate of medical science,
associate professor of the department of urology,
nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez,
Kharkiv National Medical University

Lisovyi Volodymyr

doctor of medical sciences,
head of the department of urology,
nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez,
Kharkiv National Medical University

Shchukin Dmytro,

doctor of medical sciences,
professor of the department of urology,
nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez,
Kharkiv National Medical University

NEPHRON-SPARING SURGERY FOR COMPLETELY ENDOPHYTIC RENAL TUMOURS

Хареба Геннадій Геннадійович

кандидат медичних наук, доцент кафедри урології,
нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза,
Харківський національний медичний університет

Лісовий Володимир Миколайович

доктор медичних наук, завідувач кафедри урології,
нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза,
Харківський національний медичний університет

Щукін Дмитро Володимирович,

доктор медичних наук, професор кафедри урології,
нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза,
Харківський національний медичний університет

ХІРУРГІЧНЕ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ ЛІКУВАННЯ ПОВНІСТЮ ІНТРАПАРЕНХІМНИХ ПУХЛИН НИРКИ

Annotation. In modern literature, the problem of nephron-sparing surgery for completely endophytic renal tumours is not sufficiently covered. There are a limited number of articles that purposefully analyze the comparative results of the surgical approach for completely endophytic renal tumours, and the current systematic analysis of publications, according to our data, are generally single. In a large number of reports, the results of