

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 543.424.2:616.62-006.6-08
© Коллектив авторов, 2022

В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев, М.Ф. Урманцев
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
У БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Целью представленного исследования является определение оптических маркеров немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью метода рамановской спектроскопии.

Материал и методы. Было проведено раман-спектроскопическое исследование послеоперационного материала 120 пациентов с диагнозом немышечно-инвазивный рак. Средний возраст больных составил 63 года. Всего было получено 3000 спектрограмм.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования раман-спектры образцов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря имеют характерные особенности в виде набора пиков в диапазоне от 502 до 3460 см^{-1} . Морфоспектроскопический профиль немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, ассоциированных с гидроксильным радикалом (502 до 730 см^{-1}), 725 см^{-1} (CH-группой аденина), фенилаланином (1031 см^{-1}), связью C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см^{-1} , 1250 см^{-1}), β -D-глюкопиранозой (989 см^{-1}), α -спиральной конформацией, C=C-связи липидов (1450–1660 см^{-1}).

Заключение. Данные, полученные с помощью метода раман-спектроскопии, обладают дополнительной диагностической значимостью и могут быть использованы для выбора дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: раман-спектроскопия, рак мочевого пузыря, оптические маркеры, немышечно-инвазивный рак.

V.N. Pavlov, R.F. Gilmanova, V.V. Korolev, M.F. Urmantsev
**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF OPTICAL MARKERS
IN PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER**

The aim of the present study is to determine the optical markers of non-muscle-invasive bladder cancer using the method of Raman spectroscopy.

Material and methods. Raman spectroscopic study of postoperative material was carried out in 120 patients with a diagnosis of non-muscle-invasive cancer. The mean age of the patients was 63 years. In total, about 3000 spectrograms were obtained.

Results and discussion. According to the results of the study, the Raman spectra of samples of non-muscle-invasive bladder cancer have characteristic features in the form of a set of peaks in the range from 502 to 3460 cm^{-1} . The morphospectroscopic profile of non-muscle-invasive bladder cancer is characterized by the presence of Raman peaks associated with the hydroxyl radical (502 to 730 cm^{-1}), 725 cm^{-1} (adenine CH group), phenylalanine (1031 cm^{-1}), C–NH₂ bond in molecules of adenine, guanine and cytosine (850 cm^{-1} , 1250 cm^{-1}), β -D-glucopyranose (989 cm^{-1}), α -helical conformation, C = C-linkages of lipids (1450–1660 cm^{-1}).

Conclusion. The data obtained using the Raman spectroscopy method have additional diagnostic significance and can be used to select further treatment tactics.

Key words: Raman spectroscopy, bladder cancer, optical markers, non-muscle invasive cancer.

Разработка новых и усовершенствование существующих методов и технологий диагностики рака мочевого пузыря является одним из приоритетных направлений в современной урологии. Повышенный интерес к данной проблеме обусловлен ежегодным увеличением показателя заболеваемости.

В структуре онкологической заболеваемости населения России рак мочевого пузыря занимает девятое место среди мужчин и шестнадцатое – среди женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Прирост заболеваемости для обоих полов за последние 10 лет составил 28,3%. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин составил 4,7 и 0,5 соответственно [1].

Рак мочевого пузыря является агрессивным и часто рецидивирующим заболеванием. Эффективность лечения, как правило, зависит от следующих факторов: раннего вы-

явления опухоли, выявления опухоли на неинвазивной стадии, радикальности оперативного вмешательства [2]. Улучшение методов диагностики позволяет раньше начать эффективное лечение, снизить частоту рецидивов.

Разработка новых технологий ранней диагностики рака мочевого пузыря и выявление опухоли на неинвазивной стадии являются актуальной задачей. В связи с этим актуально проведение экспериментально-клинического исследования с целью определения спектральных характеристик мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Цель исследования – определение оптических маркеров (морфоспектроскопического профиля) немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью метода рамановской спектроскопии.

Материал и методы

Больные, поступившие в урологическое отделение с диагнозом немышечно-

инвазивный рак, сформировали группу из 120 пациентов. Средний возраст пациентов составил 63 года. Всего было получено 3000 спектрограмм.

Для исследования был отобран образец ткани размерами $10 \times 10 \times 10$ мм. Без дополнительной подготовки материалы были доставлены в течение двух часов после завершения операции в лабораторию оптической спектроскопии.

Забор материала проводился в условиях операционной под внутривенной анестезией с помощью резектоскопов Olympus и Karl Storz, в условиях монополярной (использование 5% раствора глюкозы) или биполярной (использование 0,9% NaCl) электрорезекций. Для электрорезекции были использованы электрод-петля угловая/прямая, для электрокоагуляции были применены шариковые электроды. Положение пациента – литотомическое. По окончании оперативного вмешательства резектоскоп извлекался из мочевого пузыря, устанавливался уретральный катетер Фолея на 2 ч.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании при анализе спектрограмм нами были определены клинически значимые диапазоны пиков по интенсивности и частотному сдвигу.

По результатам исследования раман-спектры образцов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря имеют характерные особенности в виде набора пиков в диапазоне от 502 до 3460 см^{-1} .

Спектральный анализ немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, характерных для гидроксильного радикала (502 до 730 см^{-1}) и 725 см^{-1} (СН-группа аденина), триптофана, фенилаланина (1031 см^{-1}), связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см^{-1} , 1250 см^{-1}), β-D-глюкопиранозы (989 см^{-1}), α-спиральной конформации, С = С-связи липидов (1450 – 1660 см^{-1}), снижения интенсивности пика коллагена (820 см^{-1} (коллаген I типа)), пиков комплексов жирных кислот (1100 см^{-1}) (рис. 1,2,3).

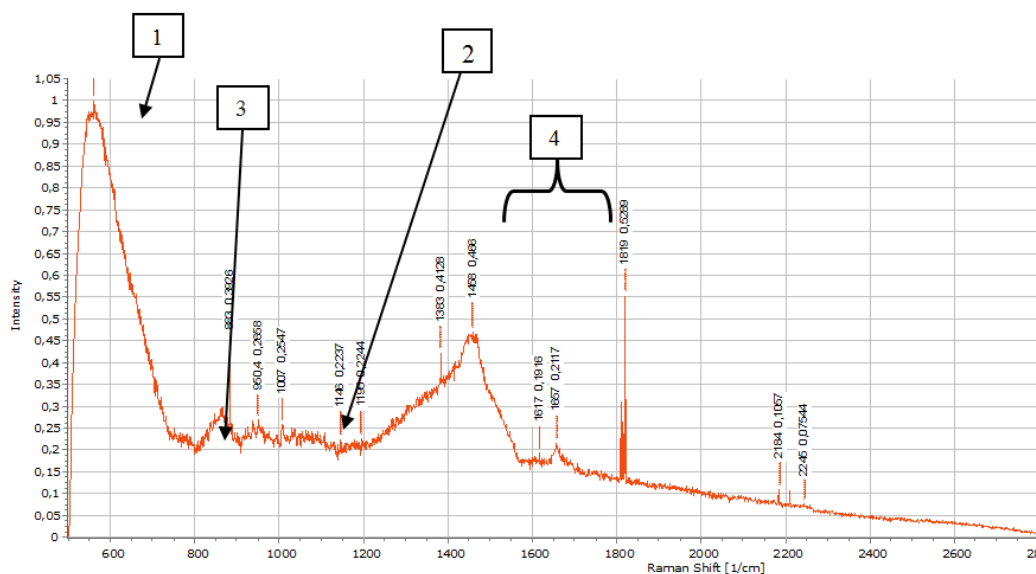


Рис. 1. Спектрограмма первичной опухоли больного пациента В, 53 года, с диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G1 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 – гидроксильный радикал; 2 – фенилаланин; 3 – СН-группа аденина; 4 – липиды

Положительные пики немышечно-инвазивного рака степени дифференцировки G1 отмечаются в диапазоне спектров от 566 до $3460,5 \text{ см}^{-1}$: от 560 до 730 см^{-1} – гидроксильный радикал, от 755 до 860 см^{-1} (белки, полисахариды, коллаген – соответствуют пикам нормальной ткани), с 805 до 1100 см^{-1} – наличие нуклеиновых кислот, от 1230 до 2300 см^{-1} – белки, 1100 см^{-1} (комплекс жирных кислот), 850 см^{-1} и 1250 см^{-1} (связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450 – 1660 см^{-1} (α-спиральная конформация, С = С-связь липидов), 989 см^{-1} (β-D-

глюкопираноза). Отмечается снижение интенсивности пиков, характерных для коллагена (820 см^{-1} (коллаген I типа)), комплексов жирных кислот (рис. 1).

Наиболее высокая интенсивность пиков в области гидроксильного радикала (560 – 730 см^{-1}), фенилаланина (1031 см^{-1}), 850 см^{-1} и 1250 см^{-1} (связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450 – 1660 см^{-1} (α-спиральная конформация, С = С-связь липидов) отмечается у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря G2. Следовательно, переход прогрессии от G1 к G2

характеризуется следующими параметрами: высокая интенсивность пиков, характерных для фенилаланина, гидроксильного радикала,

связи C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина, α-спиральной конформации, C=C–связь липидов (рис. 1, 2).

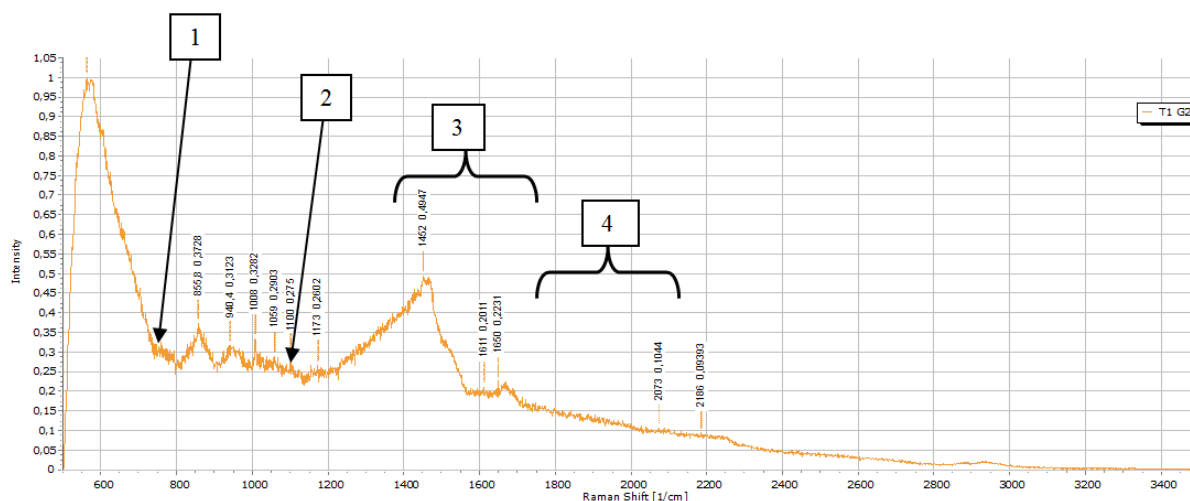


Рис. 2. Спектрограмма первичной опухоли у пациента Д, 57 лет, с диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G2 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 – гидроксильный радикал; 2 – фенилаланин; 3 – C=C – связь; 4 – белки

Положительные пики, характерные для немышечно-инвазивного рака, степени дифференцировки G2, отмечаются в диапазоне спектров от 530 до 3200 см⁻¹: от 560 до 730 см⁻¹ – гидроксильный радикал; 755-860 см⁻¹ (белки, полисахариды, коллаген), 1008-1245 см⁻¹ (гликозидная связь), с 805 до 1100 см⁻¹ – наличие нуклеиновых кислот (фенилаланин, триптофан), от 1230 до 2300 см⁻¹ – белки, 1100 см⁻¹ (комплекс жирных кислот), 850 см⁻¹ и 1250 см⁻¹ (связь C–NH₂), 1450-1660 см⁻¹ (α-спиральная конформация, C=C–связь липидов), 989 см⁻¹ (β-D–глюкопираноза). Отмеча-

ется снижение интенсивности пика коллагена (820 см⁻¹ (коллаген I типа)) и пика комплексов жирных кислот. Отрицательные пики были выявлены в диапазоне от 530-560 см⁻¹, 2186 до 2210 см⁻¹, что характерно для липидов (рис. 2).

Исследования спектров пациентов с немышечно-инвазивным раком G3 показали более высокую интенсивность пиков по сравнению с T1G2 в диапазонах, характерных для амид-I и α-спирали, триптофана и низкую интенсивность пиков, характерных для комплекса жирных кислот.

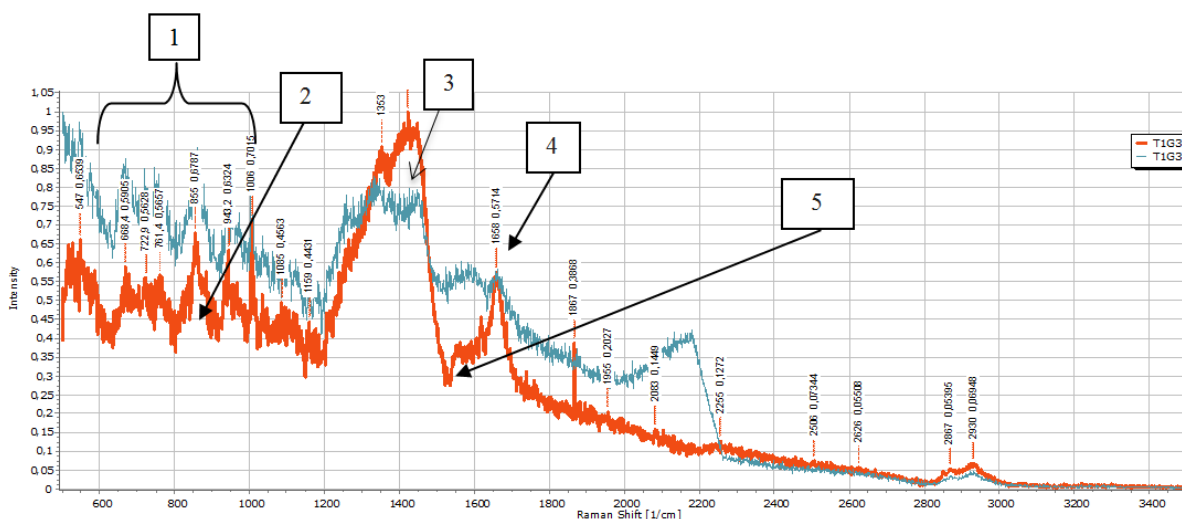


Рис. 3. Спектрограмма первичной опухоли пациента К, 49 лет, с диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G3 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 – гидроксильный радикал; 2 – коллаген; 3 – белки; 4 – амид-I; 5 – комплексы жирных кислот

Положительные пики, характерные для немышечно-инвазивного рака, степени дифференцировки G3, отмечаются в диапазоне спектров от 502,87 до 3460 см⁻¹. Ассоциация

пиков: от 560 до 730 см⁻¹ – гидроксильный радикал; 755-860 см⁻¹ (белки, полисахариды, коллаген), 1008 – 1245 см⁻¹ (гликозидная связь) – соответствует пикам нормальной тка-

ни мочевого пузыря; с 805 до 1100 см^{-1} – наличие нуклеиновых кислот (фенилаланин, триптофан), от 1230 до 2300 см^{-1} – белки, 1100 см^{-1} (комплекс жирных кислот), 850 см^{-1} и 1250 см^{-1} (связь C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450–1660 см^{-1} (α -спиральная конформация, C = C–связь липидов), 989 см^{-1} (β -D-глюкопираноза), амид–VI (589 см^{-1}), L-тирозин (639 см^{-1}), амид–I и α -спираль (1654 см^{-1}). Отмечается снижение интенсивности пика, характерное для коллагена (820 см^{-1} (коллаген I типа)) и пика комплексов жирных кислот.

Анализ рамановских пиков немышечно-инвазивного рака показал, что интенсивность пиков рамановских спектров низкодифференцированного рака мочевого пузыря имеет высокую интенсивность. Отмечается увеличение интенсивности пиков от G1 к G3.

Повышенный уровень нуклеиновых кислот объясняется более агрессивной природой опухолевых клеток и аномально ускоренной пролиферацией и некрозом клеток. Комбинационное смещение 1558 см^{-1} биохимически соответствует триптофану, метаболиты которого могут играть роль в канцерогенезе мочевого пузыря человека [3,4]. Для аномально-активного роста и пролиферации опухолевых клеток требуется большое количество питательных веществ и энергии, что приводит к нарушению метаболизма аминокислот, поэтому увеличение количества аминокислот, вероятно, является комплексным эффектом катаболизма белков [5].

При анализе спектрограмм был выявлен пик 725 см^{-1} , соответствующий моде изгибных колебаний СН-группы аденина, что ука-

зывает на аномальный метаболизм оснований ДНК и РНК у больных РМП [6] (см. таблицу).

Таблица
Наиболее значимые оптические маркеры молекулярного профиля немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Рамановский пик, см^{-1}	Значение
502 – 730	Гидроксильный радикал
1031	Фенилаланин
1558	Триптофан
725	СН-группа аденина
850 и 1250	Связи C–NH ₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина
1450 – 1660	C = C–связи липидов
1450 – 1660	α -спиральная конформация
989	β -D-глюкопираноза

Заключение

Таким образом, морфоспектроскопический профиль немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, ассоциированных с гидроксильным радикалом (502 до 730 см^{-1}), 725 см^{-1} (СН-группой аденина), фенилаланином (1031 см^{-1}), связью C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см^{-1} , 1250 см^{-1}), β -D-глюкопиранозой (989 см^{-1}), α -спиральной конформацией, C = C–связи липидов (1450 – 1660 см^{-1}).

Данные, полученные с помощью метода раман-спектроскопии, обладают дополнительной диагностической значимостью и могут быть использованы для выбора дальнейшей тактики лечения.

Исследование оптических маркеров с помощью метода рамановской спектроскопии является перспективным методом диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, демонстрируя достаточно высокую его чувствительность.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, завкафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Гильманова Рита Фларидовна – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: margaritagilmanova@mail.ru.

Королев Вячеслав Владимирович – к.х.н., доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: korolev_vv84@mail.ru.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.
- Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы) / Л.И. Белякова, А.Н. Шевченко, А.Б. Сагажянц, Е.В. Филатова // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 145-156.
- Урологические клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 544 с.
- Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12+p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations / R.B. Shah, L.P. Kunju, R. Shen [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 122, № 4. – P. 517-523.
- Identifying non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer based on blood serum surface-enhanced Raman spectroscopy / Sh. Chen, Sh. Zhu, X. Cui [et al.] // Biomed. Opt. Express. – 2019. – № 10. – P. 3533-3544.
- Argilés, J.M. The metabolic environment of cancer / J.M. Argilés, J. Azcón-Bieto // Mol. Cell. Biochem. – 1988. – Vol. 81, № 1. – P. 3-17.

REFERENCES

1. Kaprin, A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov. – M.: MNIOI im. P.A. Gertsen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. - 252 p.
2. Bladder cancer markers: their role and prognostic significance (literature review) / L.I. Belyakova, A.N. Shevchenko, A.B. Sagakyants, E.V. Filatova // Oncourology. - 2021. - V. 17, No. 2. - S. 145–156.
3. Urology. Russian clinical guidelines / ed. SOUTH. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. - M.: GEOTAR-Media, 2017. - 544 p.
4. Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12+p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations / R.B. Shah, L.P. Kunju, R. Shen [et al.] // Am. J.Clin. Pathol. - 2004. - Vol. 122, No. 4. - P. 517-523.
5. Identifying non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer based on blood serum surface-enhanced Raman spectroscopy / Sh. Chen, Sh. Zhu, X. Cui [et al.] // Biomed. Opt. express. - 2019. - No. 10. - P. 3533-3544.
6. Argiles, J.M. The metabolic environment of cancer / J.M. Argiles, J. Azcón-Bieto // Mol. cell. Biochem. - 1988. - Vol. 81, No. 1. – P. 3–17.

УДК 616.89

© Н.Р. Тулбаева, 2022

Н.Р. Тулбаева

ОТЯГОЩЕННОСТЬ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ СУДОРОЖНЫМИ ПРИПАДКАМИ И АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: изучить ассоциацию коморбидной депрессии у пациентов, больных алкоголизмом и отягощенность синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и алкогольным делирием.

Материал и методы. Проведено кросссекционное сравнительное исследование пациентов с алкогольной зависимостью в периоде ранней ремиссии. Обследовано 446 пациентов, 45 из них не были включены в исследование в соответствии с критериями исключения. В итоговую выборку вошел 401 пациент. Средний возраст пациентов составил 42,69±7,52 года. Среди включенных в исследование: 24% (94/401) – женщины, 76% (307/401) – мужчины.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью наличие коморбидной депрессии ассоциировано с риском развития осложнений синдрома отмены алкоголя.

Заключение. Таким образом, полученные данные дают основание рассматривать депрессивные расстройства как фактор, отягощающий протекание алкогольной зависимости, врачам практического звена необходимо обращать большее внимание на коморбидную депрессию при алкоголизме.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя, алкоголизм, судорожные припадки, судороги, алкогольная эпилепсия, депрессия, коморбидность.

N.R. Tulbaeva

BURDENESS OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME WITH SEIZURES AND ALCOHOLIC DELIRIOUS IN PATIENTS WITH COMORBID DEPRESSION

Purpose: to study the association between the presence of comorbid depression in patients with alcoholism and the burden of alcohol withdrawal syndrome with seizures, alcoholic delirium.

Material and methods. A cross-sectional, comparative study of patients with alcohol dependence in the period of early remission has been carried out. 446 patients were screened, 45 were not included in the study according to the criteria of non-inclusion. The final sample included 401 patients. The average age of patients was 42,69±7,52 years. Among those included in the study: 24% (94/401) are women, 76% (307/401) are men.

Results and discussion. It was determined that for patients with alcohol dependence, the presence of comorbid depression is associated with the risk of complications of alcohol withdrawal syndrome.

Conclusions. The findings give grounds to consider depressive disorders as a factor aggravating the course of alcohol dependence, and also allow us to recommend practical physicians to pay more attention to comorbid depression in alcoholism.

Key words: alcohol dependence syndrome, alcoholism, seizures, seizures, alcoholic epilepsy, depression, comorbidity.

Расстройства, связанные с употреблением алкоголя, остаются актуальной проблемой современного общества [1,8,11]. По данным 2021 года в Российской Федерации более миллиона человек наблюдаются по поводу алкогольной зависимости [3]. При этом каждый пациент с алкогольной зависимостью испытывает с большой вероятностью на себе тяжесть синдрома отмены алкоголя (СОА) (алкогольный абстинентный синдром), возникающий при средней стадии алкоголизма после резкого сокращения количества потребля-

емого алкоголя. Смертельно опасными осложнениями СОА являются судорожные припадки и алкогольный делирий (белая горячка), которые, по данным авторов, встречаются у 15% пациентов с алкогольной зависимостью [5,9,10]. Важным аспектом профилактики при синдроме отмены алкоголя является поиск факторов риска и прогнозирования развития осложнений синдрома отмены алкоголя. Большое практическое значение в настоящий момент имеет поиск клинических ассоциаций, которые могли бы позволить спро-