

КАЛЛИКРЕИН–КИНИНОВАЯ СИСТЕМА: КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ РАКЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

**И. В. Каплиева, Е. М. Франциянц, Е. В. Вереникина, В. Р. Захарченко,
Ю. А. Погорелова, Л. К. Трепитаки, Е. А. Шейко, Т. Ю. Мягкова, А. Ю. Арджа**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону

Цель исследования. Выявить особенности функционирования калликреин-кининовой системы (ККС) у больных раком тела матки (РМ) или яичников (РЯ) при развитии вторичных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. Женщины 60,5±2,29 лет. Группы: 1) Основные — РЯ (n = 8) или РМ (n = 7) с ВТЭО; 2) Сравнения — РЯ (n = 6) или РМ (n = 7) без ВТЭО; 3) Доноры (n = 8). В крови методом ИФА определяли содержание прекалликреина, калликреина I (КК1) и 14 (КК14), кининогена (КГ).

Результаты. У всех пациенток увеличивался уровень КК1 в среднем в 1,5 раза. Только у пациенток с РЯ без ВТЭО двукратно возрастал КК14. У всех женщин с ВТЭО возрастал КК1/КК14: при РМ — в 2,3 раза, при РЯ — в 1,6 раза, тогда как без ВТЭО — уменьшалась концентрация КГ: при РМ — в 3,9 раза, при РЯ — в 2,3 раза.

Заключение. Высокие значения коэффициента КК1/КК14: более 2 у.е. при РМ и более 1,6 у.е. при РЯ в сочетании с нормальным уровнем КГ в крови являются патогенетически значимыми факторами, лежащими в основе развития ВТЭО, тогда как дефицит КГ в крови на фоне роста или нормального содержания КК1 — признак отсутствия ВТЭО в раннем послеоперационном периоде у женщин с РЯ или РМ.

Ключевые слова: тромбозы, рак яичников, рак тела матки, прекалликреин, калликреин I, калликреин 14, кининоген, кровь.

KALLIKREIN-KININ SYSTEM: KEY TO UNDERSTANDING MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN WOMEN WITH GYNECOLOGIC CANCER IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

**I. V. Kaplieva, E. M. Frantsiyants, E. V. Verenikina, V. R. Zakharchenko,
Yu. A. Pogorelova, L. K. Trepitaki, E. A. Sheiko, T. Yu. Myagkova, A. Yu. Ardzha**

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

Objective of the study. Identification of characteristics of the kallikrein-kinin system (KKS) in patients with endometrial cancer (EM) or ovarian cancer (OC) who developed secondary thromboembolic complications (VTEC) in the early postoperative period.

Material and methods. Women aged 60.5±2.29 years. Groups: 1) Main groups — OC (n = 8) or EM (n = 7) with VTEC; 2) Comparison groups — OC (n = 6) or EM (n = 7) without VTEC; 3) Donors (n = 8). Blood levels of prekallikrein, kallikrein I (KK1) and 14 (KK14), and kininogen (KG) were measured by ELISA.

Results. Levels of KK1 were elevated in all women by an average of 1.5 times. KK14 increased twice only in OC patients without VTEC. All women with VTEC showed elevated KK1/KK14: in EM by 2.3 times, in OC by 1.6 times, while in women without VTEC, levels of KG decreased: in EM by 3.9 times, in OC by 2.3 times.

Conclusions. Elevated KK1/KK14 ratio (over 2 SU in EM and over 1.6 SU in OC) together with normal blood levels of KG are pathogenetically significant factors underlying VTEC development, while KG deficient in the blood with growing or normal levels of KK1 indicate no VTEC in the early postoperative period in women with OC or EM.

Keywords: thrombosis, ovarian cancer, endometrial cancer, prekallikrein, kallikrein 1, kallikrein 14, kininogen, blood.

Введение

Лечение онкологической патологии, хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое, часто сопровождается развитием осложнений, ухудшающих жизнь онкологических пациентов [1]. Вторичные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) утяжеляют течение злокачественного процесса и увеличивают риск смертности больных от рака [2, 3]. ВТЭО, ассоциированные со злокачественными новообразованиями, имеют особую клиническую картину и высокий риск возникновения кровотечения, поэтому рассматриваются как самостоятельное заболевание, которое заслуживает отдельного исследования [4, 5, 6]. Ввиду того, что ВТЭО связаны с более агрессивным течением опухолевого процесса, текущие исследовательские инициативы нацелены не только на лечение, но и на раннюю диагностику и первичную профилактику этого заболевания [6, 7], а, следовательно, на изучение механизмов, лежащих в его основе. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений при раке играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами её лечения [6, 7]. Калликреин, кининовая система (ККС) крови, является ключевой протеолитической системой, участвующей в регуляции гемодинамики, и входит в единую систему нейрогуморально-гормональных механизмов адаптации организма к различным патологическим процессам [8, 9, 10]. Этим объясняется большой интерес к структурно-функциональным особенностям и молекулярной биологии отдельных компонентов ККС у пациентов с онкологической патологией.

Целью настоящего исследования стало выявление особенностей функционирования калликреин-кининовой системы у больных раком тела матки или яичников при развитии вторичных тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

На всех этапах исследования были учтены этические принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 2008 г. и соглашения по Надлежащей клинической

практике (ICHGCP). Получено информационное согласие женщин на проведение запланированного исследования и разрешение локального этического комитета «НМИЦ онкологии» на использование крови онкогинекологических пациенток для научных целей.

Работа была проведена на основании обследования 32 женщин со злокачественным поражением органов репродуктивной системы, поступивших на лечение в онкогинекологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ с марта по май 2021 года. Средний возраст их составил $60,5 \pm 2,29$ лет. В исследовании участвовали женщины с диагнозами: рак тела матки ($T_{1a-3}N_0M_{0-1}$) с метастазами во влагалище и большой сальник, рак яичников ($T_{1-3}N_{0-1}M_{0-1}$) с метастатическим поражением яичника, большого сальника, брюшины, забрюшинных и внутригрудных лимфатических узлов, почки, с прорастанием в надпочечник. После морфологической верификации установлено, что рак тела матки был представлен аденокарциномами разной степени дифференцировки (G1-G3), рак яичников — серозными карциномами (90 %) и светлоклеточными аденокарциномами (10 %). Большая часть опухолей у женщин с диагнозом рак тела матки (67 %) была представлена G1–2 при $T_{1a-2}N_0M_0$, меньшая (33 %) — G3 при $T_{2-3}N_0M_{0-1}$.

Практически все женщины с диагнозом рак тела матки имели сопутствующие эндокринные патологии: сахарный диабет 2 типа ($n = 3$), ожирение 1–4 степени ($n = 5$), узловый эутиреоидный зоб ($n = 1$), заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническую болезнь ($n = 8$), варикозную болезнь сосудов нижних конечностей ($n = 3$)), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (холецистит ($n = 2$), хронический панкреатит ($n = 2$), хронический гастрит ($n = 1$), хронический гепатит В ($n = 1$)). Как правило, наблюдалась сочетанная патология. При этом варикозная болезнь была отмечена и в основной группе, и в группе сравнения, по 1 пациентке в каждой группе. Одна женщина из основной группы и одна женщина из группы сравнения не имели сопутствующей патологии.

У женщин с диагнозом рак яичников сопутствующая патология была представлена тем же перечнем заболеваний, что и при раке тела матки, но частота встречаемости их была меньше. Так, были зарегистрированы сахарный диабет 2 типа ($n = 1$), гипертоническая болезнь ($n = 1$), варикозная болезнь сосудов нижних конечностей ($n = 2$), хронический панкреатит ($n = 1$), хронический гастрит ($n = 2$), хронический колит ($n = 1$). Одна женщина из основной группы и одна женщина из группы сравнения не имели сопутствующей патологии.

Кровь у женщин на исследование брали на фоне развития ВТЭО. В зависимости от возникновения ВТЭО в раннем послеоперационном периоде, пациентки были разбиты на 2 группы: основную (с ВТЭО) и группу сравнения (без ВТЭО). Таким образом, пациентки распределялись следующим образом: с диагнозом рак тела матки основную группу составили 7 человек, группу сравнения — 8 человек; с диагнозом рак яичников основную группу составили 8 человек, группу сравнения — 9 человек. Пациентки, составляющие основные группы и группы сравнения, были сопоставимы по возрасту, локализации, распространённости и степени дифференцировки злокачественного процесса. У всех пациенток на дооперационном этапе не было клинических проявлений тромбоэмболических нарушений. Контрольную группу составили практически здоровые доноры женского пола соответствующего возраста ($n = 8$).

В цитратной плазме крови методом ИФА изучено содержание компонентов ККС: прекалликреина (ПК) (Assaypro, USA), калликреина 1 (КК1) (ABFrontier, Republic of Korea), икалликреина 14 (КК14) (Ray Biotech, USA), кининогена (КГ) (Assaypro, USA).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 12 (Stat Soft Inc., США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Шапиро-Уилка. Вычисляли среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm m$), а также нижний (Q_n) и верхний (Q_v) квартили. Значимость различий между независимыми выборками оценивали

с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе ККС плазмы крови у женщин с онкогинекологической патологией обращало на себя внимание отсутствие изменений со стороны ПК. Его концентрация не отличалась от показателей доноров ни при раке тела матки, ни при раке яичников (табл. 1).

Практически у всех женщин со злокачественным поражением органов репродуктивной системы, вне зависимости от локализации опухоли и наличия или отсутствия ВТЭО в раннем послеоперационном периоде, отмечено увеличение концентрации КК1 в крови в среднем в 1,4 раза (табл. 1). Исключение составили женщины из группы сравнения (без ВТЭО) с диагнозом рак тела матки $T_{1-2}N_0M_0$, у которых этот показатель не отличался от показателей здоровых доноров. Как следствие, концентрация КК1 в плазме крови у этих женщин была в 1,5 раза меньше, чем у пациенток основной группы (табл. 1).

При локализации рака в теле матки, вне зависимости от развития ВТЭО в послеоперационном периоде, плазменная концентрация КК14 статистически значимо не отличалась от уровня КК14 у здоровых женщин (табл. 1). Такой же нормальный уровень КК14 в крови был характерен и для женщин основной группы (с ВТЭО) с локализацией рака в яичниках, тогда как в группе сравнения (без ВТЭО) содержание КК14 в крови было в 1,8 раза больше, чему у доноров и в 1,9 раза больше, чем у женщин из соответствующей основной группы (табл. 1).

Направленность сдвигов уровня КГ в крови у женщин из групп сравнения, вне зависимости от локализации рака, была однонаправленной, уменьшение по сравнению с донорами: при раке тела матки в 3,4 раза, при раке яичников в 2,2 раза (табл. 1). При этом, у пациенток с онкопатологией из основных групп (с ВТЭО) уровень КГ в крови не отличался от уровня здоровых женщин. В результате при локализации злокачественного процесса в теле матки у женщин с ВТЭО содержание КГ было в 3,7 раза

Таблица 1

Показатели ККС плазмы крови у женщин на этапе развития ВТЭО в раннем послеоперационном периоде ($M \pm m$), $[Q_{\text{н}}; Q_{\text{в}}]$

	ПК нг/мл	КК1 пг/мл	КК14 пг/мл	КГ нг/мл	КК1 КК14	КГ*10 ³ КК1+КК14
Здоровые доноры						
Доноры	66,87 ±1,57 [62,42; 75,24]	25,00 ±1,17 [19,82; 30,93]	22,09 ±2,21 [16,31; 30,23]	78,84 ±7,22 [51,15; 111,23]	1,13 ±0,09 [0,83; 1,49]	1,69 ±0,19 [0,92; 2,42]
Рак тела матки						
Основная (ВТЭО) $T_{1-3}N_0M_0$, $n = 7$	67,07 ±0,73 [64,56; 69,25]	35,34 ¹ ±1,38 [29,49; 41,12]	13,04 ±1,31 [9,59; 17,21]	84,84 ±6,53 [65,53; 104,04]	2,82 ¹ ±0,43 [1,08; 4,05]	1,75 ±0,21 [1,28; 2,40]
	p1 = 0,9160	p1 = 0,0005	p1 = 0,0024	p1 = 0,5540	p1 = 0,0012	p1 = 0,8220
Сравнения $T_{1-2}N_0M_0$ $n = 4$	68,62 ±1,46 [63,55; 74,59]	23,08 ² ±0,58 [21,36; 23,73]	20,08 ±1,54 [15,94; 25,80]	23,13 ^{1,2} ±7,04 [1,00; 43,8]	1,24 ² ±0,11 [0,91; 1,36]	0,40 ^{1,2} ±0,09 [0,26; 0,65]
		p1 = 0,2960 p2 = 0,0014			p1 = 0,4850 p2 = 0,0300 1,53^{1,2} ±0,18 [1,20; 1,95]	p1 = 0,0009 p2 = 0,0010 0,51^{1,2} ±0,28 [0,02; 1,01]
$T_{2-3}N_0M_{0-1}$ $n = 8$	p1 = 0,442 p2 = 0,352	p1 = 0,006 p2 = 0,132	p1 = 0,283 p2 = 0,0045	p1 = 0,0012 p2 = 0,0001	p1 = 0,0440 p2 = 0,0585	p1 = 0,0048 p2 = 0,0055
Рак яичников						
Основная (ВТЭО) $T_{2b-3c}N_{0-1}M_{0-1}$ $n = 8$	72,12 ±0,90 [68,24; 75,74]	38,57 ¹ ±1,59 [33,16; 44,39]	21,16 ±0,45 [19,21; 23,04]	114,48 ±13,4 [80,48; 161,24]	1,83 ¹ ±0,10 [1,44; 2,27]	1,94 ±0,25 [1,24; 2,80]
	p1 = 0,012	p1 = 0,0000	p1 = 0,408	p1 = 0,035	p1 = 0,0001	p1 = 0,429
Сравнения $T_{1c-3c}N_{0-1}M_{0-1}$ $n = 9$	69,60 ±0,75 [66,93; 73,04]	37,69 ¹ ±0,89 [34,28; 42,34]	40,80 ^{1,2} ±4,96 [25,92; 58,26]	36,18 ^{1,2} ±3,94 [23,26; 53,24]	1,02 ² ±0,09 [0,70; 1,35]	0,50 ^{1,2} ±0,08 [0,31; 0,85]
		p1 = 0,125 p2 = 0,046	p1 = 0,0000 p2 = 0,5240	p1 = 0,0070 p2 = 0,0021	p1 = 0,00008 p2 = 0,00003	p1 = 0,4050 p2 = 0,00004

Примечание. Статистически значимые отличия от: ¹ доноров; ² основной группы. ПК — прекалликреин, КК — калликреин, КГ — кининоген.

больше, чем без ВТЭО; при локализации злокачественного процесса в яичниках у женщин с ВТЭО содержание КГ было в 3,2 раза больше, чем без ВТЭО (табл. 1).

Для лучшего понимания функционирования ККС при раке репродуктивных органов у женщин были введены коэффициенты соотношения компонентов ККС: КК1/КК14 и КГ/(КК1+КК14). Установлено, что значение коэффициента КК1/КК14 было повышено у всех женщин, у которых в послеоперационном периоде развивались ВТЭО: при раке матки —

в 2,5 раза, при раке яичников — в 1,6 раза относительно доноров. При этом статистически значимой разницы между женщинами из основных групп по данному коэффициенту выявлено не было (табл. 1). У женщин, входящих в группы сравнения (без ВТЭО), коэффициент КК1/КК14 практически не отличался от здоровых, за исключением группы пациенток с диагнозом рак тела матки со стадиями $T_{2-3}N_0M_{0-1}$ и степенью дифференцировки опухоли G3, у которых значение коэффициента было в 1,4 раза выше значений доноров, но в 1,8 раза

меньше значений женщин из основной группы (с ВТЭО) (табл. 1).

Значение коэффициента КГ/(КК1+КК14) в крови у женщин основных групп с раком тела матки или раком яичников и развитием ВТЭО в раннем послеоперационном периоде не отличалось от значений здоровых доноров, тогда как во всех группах сравнения (без ВТЭО) было меньше, чем у доноров и женщин, входящих в основные группы: при раке тела матки в среднем в 3,9 раза, при раке яичников в среднем в 3,6 раза (табл. 1).

Обсуждение

Одну из ведущих ролей в патогенезе тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, обусловленные опухолевым ростом. Чаше ВТЭО развиваются на фоне проводимой противоопухолевой терапии: после хирургического удаления опухолей, химиотерапии и/или лучевой терапии. В онкогинекологической практике высокая вероятность формирования ВТЭО в раннем послеоперационном периоде характерна для пациенток с диагнозом рака тела матки, имеющих сопутствующую коморбидную патологию в виде сахарного диабета 2 типа, ожирения и/или варикозной болезни. ВТЭО нередки и при локализации злокачественного процесса в яичниках [11].

При сборе анамнестических данных в нашем исследовании было выявлено большое число пациенток, имеющих сопутствующую патологию, при локализации рака не только в матке, но и в яичниках. Несмотря на то, что женщины были сопоставимы по всем показателям: локализации, стадии развития злокачественного процесса, гистологической структуре опухолей, ВТЭО в раннем послеоперационном периоде развивалось не у всех. Для понимания механизмов, лежащих в основе этого явления, нам представилось интересным изучить особенности функционирования ККС, участвующей и в онкогенезе, и в механизмах регуляции свертывания крови в норме и при патологии [12, 13].

Обратило на себя внимание, что при раке тела матки ВТЭО развивались, начиная с 1 ста-

дии опухолевого процесса ($T_{1-3}N_0M_0$), тогда как при раке яичников со 2 стадии ($T_{2-3}N_{0-1}M_{0-1}$), при этом динамика компонентов ККС в крови была практически однотипной.

На сегодняшний день доказано участие ККС в прогрессировании различных опухолей, в том числе опухолей женской репродуктивной системы. Однако, динамика тех или иных представителей ККС зависит от локализации рака. В частности, установлено, что в ткани рака яичника активируется большинство КК, а их экспрессия связана с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования [14]. В основе агрессивности рака шейки матки лежит сверхэкспрессия КК5 в ткани опухоли и КК7 в крови [15], но подавление экспрессии КК10 [16]. Кроме того, установлено, что КК участвуют и в патологических процессах, связанных с нарушением гемодинамики или метаболическим поражением сердечно-сосудистой системы и почек [17], часто встречающихся при метаболическом синдроме.

В нашем исследовании практически у всех пациенток, вне зависимости от активности онкологического процесса, происходило увеличение уровня КК1 в крови. Но только у пациенток с ВТЭО, наряду с абсолютным увеличением показателя, отмечалось его относительное преобладание над КК14 (увеличение значения коэффициента соотношения), при этом содержание КГ соответствовал показателю здоровых доноров.

По всей видимости, одним из механизмов развития ВТЭО в раннем послеоперационном периоде у больных раком репродуктивных органов являлось подавление активности КК1. Известно, что под влиянием КК1 из КГ образуются брадикинин и каллидин, которые обеспечивают вазодилатацию и долговременную васкуляризацию тканей [18]. Количество КГ не изменялось, следовательно, брадикинин не образовывался, как следствие, блокировался один из важнейших механизмов, предупреждающих тромбообразование — вазодилатация. Кинины только в случаях неадекватного их образования через изменение сосудистой реакции могут стать патогенетическим фактором различных расстройств [19].

В инактивации КК1 мог принимать участие каллистагин. Установлено, что каллистагин ингибирует КК1 посредством классического двухэтапного серпинового ингибирующего механизма. Специфичность или активность каллистагина регулируется гепарином. КК1 не может стыковаться с каллистатином, когда каллистагин связывается с гепарином или гепариноидами в эндотелии из-за электростатического отталкивания между КК1 и отрицательно заряженными гепариноподобными молекулами. Напротив, гепарин способствует образованию комплекса Михаэлиса между каллистатином и протеазами, такими как мутант КК1 (КК1m) и тромбин с экзосайтом 1, через типичный мостиковый механизм, наблюдаемый при опосредованных гепарином антитромбин-тромбиновых взаимодействиях. Это приводит к ускоренному ингибированию протеазы каллистатином [18]. Ингибировать КК1 мог и α -макроглобулин, синтезируемый печенью, или ингибиторы типа Кунитц [10].

У женщин, у которых не развивались ВТЭО, вне зависимости от локализации рака, увеличенный уровень КК1 сочетался с редукцией КГ. Последний, по всей видимости, шёл на образование брадикинина, тем самым обеспечивая вазодилатацию и предупреждение тромбообразования. Известно, что КК1 — ключевой и единственный член ККС, который может высвободить кинин не только из высокомолекулярных КГ, как все остальные 14 КК, но и из низкомолекулярного КГ. Возможно, эта особенность КК1 связана с его уникальным строением. КК1 имеет типичный домен сериновой протеазы, как и другие члены ККС, но его калликреиновая петля примерно на девять остатков длиннее [18].

Также известно, что КК1, посредством передачи сигналов рецептора кинина В2, проявляет широкий спектр полезных эффектов, уменьшая сердечные и почечные повреждения, рестеноз и ишемический инсульт, а также способствуя ангиогенезу, независимо от снижения артериального давления. Защита КК1 при окислительном повреждении органов связана с ингибированием апоптоза, воспаления, гипертрофии и фиброза [20]. Вазоактивный эффект КК1 мог

быть обусловлен и ингибированием чрезмерного окислительного стресса путём активации пути PI3K/AKT/eNOS, при этом наблюдается не только вазодилатация, но и сохраняются межклеточные соединения эндотелия и содержимое эндотелиальных клеток [21, 22].

Плазменный уровень КК14 возрастал только при локализации рака в яичниках у пациенток без ВТЭО, у остальных женщин содержание КК14 не отличалось от нормы. На сегодняшний день при раке яичников выявлена повышенная экспрессия большинства КК, протектолитическая активность которых играет решающую роль в тканях и микросреде опухоли [23]. Определено, что КК14 регулируется гормонально, дифференциально экспрессируется при эндокринных раках и является прогностическим маркером рака молочной железы, яичников и простаты. Один из механизмов действия КК14, обуславливающий метастазирование рака, связан с активацией матричных мембранных металлопротеиназ 14 [24]. С другой стороны, КК14 может активироваться плазмином и uPA и, в свою очередь, оказывать влияние на звенья тромбостаза [25].

Следовательно, увеличение уровня КК14 в крови у больных раком яичников и отсутствием ВТЭО свидетельствовало о «включении» механизма профилактики тромбообразования не только за счёт обеспечения вазодилатации, но и за счёт влияния на систему фибринолиза. Предполагают, что КК14 может проявлять активность по подавлению развития рака яичников [26].

Таким образом, полученные в нашей работе результаты указывают на то, что изменение содержания различных компонентов ККС в плазме крови может быть связано не только с особенностями течения злокачественного процесса в репродуктивных органах у женщин, но и с механизмами формирования ВТЭО в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Высокие значения коэффициента КК1/КК14: более 2 у.е. при раке матки и более 1,6 у.е. при раке яичников в сочетании с нормальным уровнем КГ в плазме крови являются

патогенетически значимыми факторами, лежащими в основе развития ВТЭО, тогда как дефицит КГ в крови, на фоне роста КК1 или его нормального содержания, признак отсутствия ВТЭО в раннем послеоперационном периоде у женщин с онкогинекологической патологией.

Необходимо очень осторожно подходить к вопросу разработки терапии, направленной на коррекцию сложно организованной ККС

у онкологических пациентов, чтобы не спровоцировать, с одной стороны, прогрессирующее злокачественное заболевание, с другой — развитие ВТЭО. В тоже время патогенетически правильная коррекция выявленных нарушений поможет не только предотвратить ВТЭО, но и увеличит эффективность противоопухолевого лечения этой категории пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kut O. I., Popova N. N., Shikhlyarova A. I., Frantsyan E. M., Moiseenko T. I., Men'shenina A. P., Zhukova G. V., Protasova T. P., Arapova Yu. Yu.* Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(3); 6–17.
2. *Lyman G. H., Culakova E., Poniewierski M. S., Kuderer N. M.* Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer // *Thromb Res.* 2018. 164 Suppl 1. S.112–S118.
3. *Сомонова О. В., Елизарова А. Л., Борисенко Н. Н., Корнюшенко У. А.* Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть? Злокачественные опухоли. 2018; 3s1;110–114.
4. *Khorana A. A.* Rethinking the approach to thrombosis in patients with cancer // *Vasc Med.* 2020. Vol. 25(3). P. 208–209.
5. *Fernandes C. J., Morinaga L. T.K., Alves J. L. Jr., Castro M. A., Calderaro D, Jardim C. V.P., Souza R.* Cancer-associated thrombosis: the when, how and why? // *EurRespir Rev.* 2019. Vol. 28(151). P. 180–119.
6. *Shah S., Karathanasi A., Revythis A., Ioannidou E., Boussios S.* Cancer-Associated Thrombosis: A New Light on an Old Story // *Diseases.* 2021. Vol. 9(2). P. 34
7. *Dahm A. E.A.* Cancer and Thrombosis: New Treatments, New Challenges // *Med Sci (Basel).* 2021. Vol. 9(2). P. 41–52.
8. *Kryza T., Silva M. L., Loessner D., Heuzé-Vourc'h N., Clements J. A.* The kallikrein-related peptidase family: Dysregulation and functions during cancer progression // *Biochimie.* 2016. Vol. 122. P. 283–299.
9. *Яровая Г. А., Нешкова А. Е.* Калликреин — кининовая система. Прошлое и настоящее. Биоорганическая химия. 2015; 41(3); 275–291.
10. *Masurier N., Arama D. P., El Amri C., Lisowski V.* Inhibitors of kallikrein-related peptidases: An overview. *MedResRev.* 2018 mar. 38(2). P. 655–683. DOI: 10.1002/med.21451
11. *Lyman G. H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L. K., Khorana A. A., Leavitt A. D. et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // *Blood Adv.* 2021. Vol. 5(4). P. 927–974
12. *Шнырко О. В., Кабалык М. А., Соловьёва Е. Ф.* Характеристика калликреин-кининовой системы и ингибиторов протеиназ у молодых мужчин с гипертонической болезнью в условиях физической нагрузки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 3–4; 599–601. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8942>
13. *Pathak M., Wong S. S., Dreveny I., Emsley J.* Structure of plasma and tissue kallikreins // *ThrombHaemost.* 2013. Vol. 110(3). P. 423–33.
14. *Riedel M., Bronger H., Magdolen V., Dreyer T.* The prognostic and diagnostic potential of kallikrein-related peptidases in ovarian cancer. *Expert Rev MolDiagn.* 2021. Vol.21(6). P. 535–545. DOI: 10.1080/14737159.2021.1924680
15. *Chang J. S., Kim N., Kim J. Y., Do S. I., Cho Y., Kim H. S., Kim Y. B.* Kallikrein 5 overexpression is associated with poor prognosis in uterine cervical cancer. *J GynecolOncol.* 2020. Vol. 31(6). e78. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e78
16. *Xu L. J., Duan Y., Wang P., Yin H. Q.* MiR-199b-5p promotes tumor growth and metastasis in cervical cancer by down-regulating KLK10. *BiochemBiophys Res Commun.* 2018. Vol. 503(2). P. 556–563. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.165.
17. *Alhenc-Gelas F., Bouby N., Girolami J. P.* Kallikrein/K1, Kinins, and ACE/Kininase II in Homeostasis and in Disease Insight From Human and Experimental Genetic Studies, Therapeutic Implication. *Front Med (Lausanne).* 2019. Vol. 6. P. 136. DOI: 10.3389/fmed.2019.00136
18. *Ma L., Wu J., Zheng Y., Shu Z., Wei Z., Sun Y., Carrell R. W., Zhou A.* Heparin Blocks the Inhibition of Tissue Kallikrein 1 by Kallistatin through Electrostatic Repulsion. *Biomolecules.* 2020. Vol. 10 (6). P. 828. DOI: 10.3390/biom10060828

19. Kum O. I., Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Терпугов А. Л. Статус трипсиновых протеиназикининовой системы в ткани злокачественных опухолей и полипов толстой кишки. Рос. онкол. журн. 2013; 4; 6–9.
20. Figueroa C. D., Molina L., Bhoola K. D., Ehrenfeld P. Over view of tissue kallikrein and kallikrein-related peptidases in breast cancer. Biol Chem. 2018. Vol. 399(9). P. 937–957. DOI: 10.1515/hsz-2018–0111.
21. Cui K., Luan Y., Tang Z., Li C. C., Wang T., Wang S. G., Chen Z., Liu J. H. Human tissue kallikrein-1 protects against the development of erectile dysfunction in a rat model of hyperhomocysteinemia. Asian J Androl. 2019. Vol. 21(5). P. 508–515. DOI: 10.4103/aja.aja_111_18
22. Luan Y., Cui K., Tang Z., Ruan Y., Liu K., Wang T., Chen Z., Wang S., Liu J. Human tissue kallikrein 1 improves erectile dysfunction of streptozotocin-induced diabetic rats by inhibition of excessive oxidative stress and activation of the PI3K/AKT/eNOS Pathway. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 6834236. DOI: 10.1155/2020/6834236
23. Loessner D., Goettig P., Preis S., Felber J., Bronger H., Clements J. A., Dorn J., Magdolen V. Kallikrein-related peptidases represent attractive therapeutic targets for ovarian cancer. Expert Opin Ther Targets. 2018. Vol. 22(9). P. 745–763. DOI: 10.1080/14728222.2018.1512587.
24. Falkowski K., Bielecka E., Thøgersen I. B., Bocheńska O., Płaza K., Kalińska M., Szaśiadek L., Magoch M., Peçak A., Wiśniewska M., Gruba N., Wysocka M., Wojtysiak A., Brzezińska-Bodal M., Sychowska K., Pejkovska A., Rehders M., Butler G., Overall C. M., Brix K., Dubin G., Lesner A., Kozik A., Enghild J. J., Potempa J., Kantyka T. Kallikrein-related peptidase 14 activates zymogens of membrane type matrix metalloproteinases (MT-MMPs)-A CleavEx Based Analysis. Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21(12).P. 4383. DOI: 10.3390/ijms21124383.
25. Yoon H., Blaber S. I., Evans D. M., Trim J., Juliano M. A., Scarisbrick I. A., Blaber M. Activation profiles of human kallikrein-related peptidases by proteases of the thrombostasis axis. Protein Sci. 2008. Vol. 17(11). P. 1998–2007.
26. Dettmar L., Ahmed N., Kotzsch M., Diersch S., Napieralski R., Darmoul D., Schmitt M., Weichert W., Kiechle M., Dorn J., Magdolen V. Advanced high-grade serous ovarian cancer: inverse association of KLK13 and KLK14 mRNA levels in tumor tissue and patients' prognosis. J Cancer Res ClinOncol. 2018. Vol. 144 (6). P. 1109–1118. DOI: 10.1007 / s00432-018-2623-7.

АВТОР

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; 14 линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: kaplirina@yandex.ru ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Kaplieva Irina V., D.Med.Sci., Head of Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: kaplirina@yandex.ru.; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук; профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 14 линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: super.gormon@yandex.ru ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Frantsiyants Elena M., D.Biol.Sci., Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: super.gormon@ya.ru. ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Вереникина Екатерина Владимировна, доктор медицинских наук; заведующий отделением онкогинекологии; ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 14 линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: ekat.veren@yandex.ru ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>

Verenikina Ekaterina V., D.Med.Sci., Head of Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: ekat.veren@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>

Захарченко Виктория Рубеновна, биолог клинико-диагностической лаборатории; ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 14 линия д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: kecha76@mail.ru ORCID iD: 0000-0003-0245-6258

Zakharchenko Viktoria R., biologist, Laboratory of Clinical Diagnostics, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: kecha76@mail.ru, ORCID iD: 0000-0003-0245-6258

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; 14 линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: flora-73@yandex.ru ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Pogorelova Yulia A., Cand.Biol.Sci., senior researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: flora-73@yandex.ru. ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Междисциплинарные вопросы

Трепитаки Лидия Константиновна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 14 линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Trepitaki Lidia K., Cand.Biol.Sci., junior researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: legolab69@yandex.ru; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Шейко Елена Александровна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 14 линия д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: esheiko@inbox.ru ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

Sheiko Elena A., Cand.Biol.Sci., junior researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: esheiko@inbox.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

Мягкова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 14 линия д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: Myagkova_1978@bk.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-00029577-7896>

Myagkova Tatiana Yu., Cand.Med.Sci., oncologist, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: Myagkova_1978@bk.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-00029577-7896>

Арджа Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 14 линия д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, e-mail: mordan-anna@yandex.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6787-3007>

Ardzha Anna Yu., Cand.Med.Sci., oncologist, Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, 14-th liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037; e-mail: mordan-anna@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6787-3007>