

Концентрация каспазы-9 и белка p53 при различных методах анестезии у пациентов онкологического профиля

А. О. Соловьев^{1,2*}, В. Т. Долгих³, О. Н. Новичкова², Н. В. Говорова^{1,2}

¹ Омский областной клинический онкологический диспансер Минздрава России, Россия, 644013, г. Омск-13, ул. Завертяева, д. 9

² Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. О. Соловьев, В. Т. Долгих, О. Н. Новичкова, Н. В. Говорова. Концентрация каспазы-9 и белка p53 при различных методах анестезии у пациентов онкологического профиля. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 15–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2447> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Андрей Олегович Соловьев, solovevandrr@mail.ru

Резюме

Цель работы. Изучить динамику концентрации каспазы-9 и p-53 как одних из возможных показателей реализации воспаления у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких по поводу злокачественных новообразований в условиях различных методов мультимодальной, либо ингаляционно-внутривенной анестезии в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. Провели одноцентровое проспективное исследование, включавшее 22 пациента в возрасте от 45 до 64 лет, разделенных на 2 группы. Пациенты проходили лечение в Клиническом онкологическом диспансере г. Омска в период с января по апрель 2020 г. У пациентов 1-й группы применяли мультимодальную анестезию-аналгезию с элементами симпатической блокады и продленной эпидуральной анальгезией в послеоперационном периоде. У пациентов 2-й группы использовали ингаляционно-внутривенную анестезию с последующей системной анальгезией морфином. Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 ч после операции. В эти сроки в сыворотке крови определяли концентрацию каспазы-9, белка p-53. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических (ранговых) методов анализа. Множественное сравнение по срокам проводили с помощью ANOVA Фридмана, для парного сравнения переменных между двумя точками использовали критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (независимые выборки). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Результат представили как $Me \pm (Ql - Qu) / 2$ — медиана $\pm$ половина межквартильного размаха.

Результаты. У пациентов 2-й группы во 2-й исследовательской точке отметили значимое увеличение концентрации каспазы-9 в сравнении с пациентами 1-й группы ($p = 0,045$). В других исследовательских точках значимой разницы между группами не выявили.

Заключение. Отсутствие статистически значимой разницы сывороточных концентраций каспазы-9 и белка p53 в большинстве исследовательских точек в группах оперированных пациентов свидетельствует об эффективности использованных методов анестезии-аналгезии. В то же время значимо большая концентрация иницирующей каспазы-9 через 1 ч после операции показывает большую готовность пациентов, не имеющих элементов симпатической блокады, к возможной активации суицидальной клеточной программы.

Ключевые слова: воспаление; каспаза-9; белок p53; мультимодальная анестезия; ингаляционно-внутривенная анестезия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Caspase-9 and p53 Protein Levels in Cancer Patients after Different Anesthesia Techniques

Andrei O. Soloviev^{1,2*}, Vladimir T. Dolgikh³, Olga N. Novichkova², Natalia V. Govorova^{1,2}

¹ Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Russia, 9 Zavertyaev Str., Omsk-13 644013, Russia

² Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate the changes in caspase-9 and p53 levels as biomarkers of pro- and anti-apoptotic pathways in the early postoperative period in patients who underwent lung surgery for malignant tumors under different types of multimodal or inhalation-intravenous anesthesia.

Material and Methods. A single-center prospective study of 22 patients aged 45–64 years was conducted at the Omsk Clinical Oncology Early Treatment and Prevention Center from January to April 2020. The participants were divided into two groups. Group 1 patients received multimodal anesthesia, which included sympathetic nerve block and prolonged epidural analgesia in the postoperative period. Group 2 patients received inhalational and intravenous anesthesia followed by systemic morphine analgesia. Serum caspase-9 and p53 protein levels were measured at four time points: before anesthesia, one, twelve, and twenty-four hours after surgery. Statistical hypotheses were tested using nonparametric (rank) analysis methods. Friedman's ANOVA was used to compare multiple time points, while the Wilcoxon test was used to compare variables between two time points in dependent samples. The Mann-Whitney test was used to assess differences between groups in independent samples. P -values < 0.05 were considered statistically significant. Results are expressed as median $\pm$ half interquartile range ($Me \pm (LQ - UQ) / 2$).

Results. At time point 2, caspase-9 levels were significantly higher in group 2 patients than in group 1 ($P = 0.045$). There were no significant differences between the groups at any other time points.

Conclusion. The lack of a significant difference in serum levels of caspase-9 and p53 protein at most time points between the groups demonstrates the efficacy of the anesthesia and analgesia methods used. Meanwhile, a significantly higher level of caspase-9 one hour after surgery demonstrates a greater susceptibility of patients without sympathetic blockade to activation of the apoptotic cell death program.

Keywords: *inflammation; caspase-9; protein p53; multimodal anesthesia; combined inhalation and intravenous anesthesia*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Различные критические факторы, воздействующие на человека, реализуют свое повреждающее действие чаще всего через воспаление [1, 2]. Воспаление (типовой патологический процесс) есть не что иное, как стратегия выживания макроорганизма после перенесенного повреждения, которая может завершиться как восстановлением гомеостаза, т. е. выздоровлением, так и гибелью. Последнее связано с реализацией так называемых суицидальных клеточных программ. Вопросы клеточной смерти очень активно изучаются в течение последних 25 лет. Первые рекомендации The Nomenclature Committee on Cell Death (номенклатурного комитета по клеточной смерти), относящиеся к 2005 г., выделяют 3 варианта смерти клетки: некроз, апоптоз и аутофагию. Рекомендации того же комитета 2018 г. описывают уже 12 вариантов.

Подобную ситуацию можно объяснить тем, что первые рекомендации были основаны на изучении только морфологических изменений клетки в процессе реализации суицидальных клеточных программ, в то время как последние рекомендации базируются на изучении самих процессов, происходящих в клетке во время умирания. Естественно, выявление новых вариантов программируемой клеточной смерти может быть бесконечным процессом, напрямую связанным с появлением новых методов исследования (от иммуноферментного анализа изначально до иммуноблоттинга, ПЦР в реальном времени, анализа экспрессии генов с микрочипированием и т. д.). Нужно ли сегодня анестезиологу-реаниматологу разбираться в тонкостях реализации суицидальных клеточных программ? Скорее всего нет, но исходя из имеющегося большого количества информации по

этому вопросу, все-таки нужно помнить о нескольких важных моментах:

- современные операции в онкологии являются высоко-травматичными, и аналогичные повреждения, полученные макроорганизмом в «дикий природе» неминуемо закончились бы его гибелью;

- существующие различные виды анестезии-аналгезии, интенсивная терапия помогают справиться с тяжелыми повреждениями;

- основная цель этих методов — не «антистрессовая защита», а уменьшение метаболических реакций на повреждение;

- метаболические реакции на повреждение заключаются не только в изменении гормонального статуса (гиперкортизолемию, гиперкатехоламинемия), но и иммунологическими изменениями в виде активации цитокинового каскада, экспрессии белков семейства острой фазы, каспаз, про- и антиапоптотических белков;

- продолжительность и выраженность метаболической реакции на повреждение может определять успех хирургического вмешательства.

Все варианты клеточной смерти для анестезиолога важно разделять на иммуногенную и неиммуногенную [3]. В отличие от утилизации погибших в результате реализации некоторых суицидальной программы клеток (например, апоптоза), не вызывающих в дальнейшем воспалительного ответа [4], иммуногенный вариант клеточной смерти может привести к неблагоприятным последствиям в виде генерализации воспаления, гиперэкспрессии различных цитокинов на начальном этапе. Несмотря на то, что апоптоз в определенных условиях также может вызывать воспаление [5], высвобождение DAMP все же является основным иммуногенным фактором, регулирующим баланс между иммуногенностью или ее отсутствием. Причем ре-

цепторами для эндогенных DAMP (белки теплового шока, гистоны, транскрипционный фактор А, ДНК, РНК, внеклеточный АТФ и т. д.) будут те же PRR (рецепторы распознавания паттерна), что и для MAMP [6–8]. Но различные типы гибели клеток по понятным причинам будут отличаться профилем экспрессии DAMP в ответ на различные стимулы [6]. В каждом случае это, безусловно, будет некий «сигнал 0», который будет универсальным индуктором местного воспаления.

Активация цитокинового каскада в виде сбалансированного увеличения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в случае незначительного повреждения активирует местную реакцию, которая приведет к восстановлению анатомической и функциональной целостности, т. е. к выздоровлению.

В случае развития эндокринной (общей, генерализованной) реакции воспаления большое количество цитокинов будет присутствовать в кровотоке, особенно в случае отсутствия достаточной концентрации естественных ограничителей (таких как кортизол, адренокортикотропный гормон). Подобная ситуация может служить очень мощным проапоптотическим сигналом, способным активизировать суицидальную клеточную программу.

Если рассматривать наиболее известный вариант суицидальной клеточной программы, а именно апоптоз, то получение проапоптотического сигнала может иметь два основных пути — внешний и внутренний, и как вариант взаимодействия элементов этих путей — смешанный. Процесс апоптоза начинается в момент взаимодействия специфической пары «внеклеточный домен — лиганд». Примером активизации внешнего пути может быть взаимодействие TNF α с специализированными рецепторами, а точнее с трансмембранными рецепторами TNFR1 и TNFR2 [9], FAS [4], UNS5B, DCC [10] и др.

Внутренний путь реализуется по механизму, связанному с митохондриями. Определенная последовательность событий приводит к преамбализации (образование временных пор — mitochondrial outer membrane permeabilization) наружной митохондриальной мембраны с нарушением ее функциональной, а затем и анатомической целостности с последующим выходом в цитозоль митохондриальных белков (DIABLO, HTRA2, цитохрома C) [11]. Проницаемость мембраны митохондрии контролируется белками Bcl-2, про- или антиапоптотическая принадлежность которых определяется количеством и видом BH — доменов [12]. Содержание белков семейства Bcl-2, в свою очередь, контролируется продуктом гена-супрессора опухолей TP 53, белка p53 [1, 13].

В дальнейшем реализация суицидальной клеточной программы протекает по приблизительно одному сценарию. Активация индукционных каспаз происходит путем образования тетрамеров и активация последними эффекторных каспаз [14]. Несмотря на различия пути получения проапоптотического сигнала в определенный момент механизм становится единым: активация инициирующей каспазы с последующей активацией эффекторных каспаз [15]. К инициирующим каспазам относятся каспазы 8, 9, 10, 12, а к эффекторным — 3, 6, 7, 14 [16].

Непосредственная индукция апоптоза под действием p53, вероятно, является первой и очень быстрой частью реакции воспаления на любые массивные повреждения. Согласно некоторым работам при облучении радиочувствительных тканей (тимус или селезенка) транслокация p53 в митохондрии и активация эффекторной каспазы-3 проявляются очень быстро (уже через 30 минут), то есть задолго до наработки достаточного количества продуктов p53-регулируемых генов. Следующая волна индукции апоптоза отмечается только через 6–7 ч и она связана с транскрипционной активностью p53 в ядре [17].

Складывается впечатление, что, действуя сразу на нескольких уровнях и путем использования совершенно разных механизмов, p53 осуществляет как «быструю» реакцию воспаления на стрессоры, так и реализует «замедленную» [18], но очень эффективную программу апоптоза поврежденных клеток. Динамика изменений сывороточных уровней белка p53 и инициирующей каспазы — каспазы-9 рассматривается в нашей работе как маркер возможной активации суицидальной клеточной программы, наиболее изученной на это время (апоптоз), причем без уточнения пути активации — либо через специализированные рецепторы, либо через митохондриальный путь [19].

Изменения содержания других участников реакции воспаления у пациентов указанного профиля нами описаны ранее [20].

Дальнейшее развитие этих исследований имеет цель: изучить динамику концентрации каспазы-9 и p-53 как одних из возможных показателей реализации воспаления у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких по поводу злокачественных новообразований в условиях различных методов мультимодальной, либо ингаляционно-внутривенной анестезии в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Провели одноцентровое проспективное исследование, включавшее 22 пациента в возрасте от 47 до 68 лет, перенесших операции по поводу злокаче-

ственных новообразований легких в объеме лобэктомии в Клиническом онкологическом диспансере (КОД) г. Омска в период с января по апрель 2020 г.

Забор материала для исследования не вносил никаких изменений в методики и техники анестезии-аналгезии, пациенты были информированы об этом и дали письменное согласие. Локальный этический комитет Омского государственного медицинского университета одобрил использование полученных данных для публикации (протокол № 4 от 14.09.2022).

Применили «двойное ослепление» (персонал ОАиР и персонал лаборатории).

Все пациенты были отлучены от ИВЛ в операционной в течении 4±2 мин. после окончания операции. Пациентов разделили на 2 группы: основную (группа 1, $n = 11$) и сравнения (группа 2, $n = 11$). Распределение пациентов по группам осуществляли путем случайного отбора из общего их потока в ОАРИТ КОД г. Омска с помощью таблицы случайных чисел, что обеспечивало отсутствие предвзятости в выборке (selection bias).

Схему исследования представили на рисунке, характеристику пациентов групп 1 и 2 — в табл. 1.

Пациентам 1-й группы провели многокомпонентную мультимодальную анестезию-аналгезию в условиях миоплегии и ИВЛ. В эпидуральное пространство, которое катетеризировали на уровне Th5–Th6, вводили трехкомпонентную смесь (ропи-вакан 0,2 % + фентанил + адреналин).

Пациенты 2-й группы получали ингаляционно-внутривенную анестезию на основе севофлурана и фентанила в условиях миоплегии и ИВЛ.

В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы продолжали вводить трехкомпонентную смесь в эпидуральное пространство с целью аналгезии. Пациенты 2-й группы получали морфин 30 мг/сут. методом титрования.

Все пациенты дополнительно получали парацетамол внутривенно 3 г в сут. Интенсивность боли у всех пациентов не превышала 2–3 баллов по ВАШ, а длительность операции и анестезии составляла 90±20 мин. Сопутствующая патология в группах была представлена гипертонической болезнью (корригированной), ХОБЛ GOLD1. Класс анестезии по ASA не превышал III (табл. 1).



Рис. Схема исследования.

Из исследования исключили пациентов, имевших сопутствующую патологию в виде сахарного диабета, параканкрозной пневмонии, ИБС (ФК выше 2), а также принимавших β-блокаторы, с интраоперационной потерей крови более 500 мл.

Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 ч после операции. В эти сроки в сыворотке крови определяли концентрацию каспазы-9, белка p-53.

Сывороточные концентрации каспазы-9 и белка p53 исследовали сэндвич-методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем на иммунологическом анализаторе Multiscan Fc (Thermo Fisher Scientific Corporation, USA.). Использовали набор для определения каспазы-9 методом иммуноферментного анализа Cloud-Clone Corp. USA (Lot L 190226123) и набор для определения белка p53 (TP53) методом иммуноферментного анализа Cloud-Clone Corp. USA (Lot L 190226138).

Стандартные чек-листы CONSORT или STROBE не использовали по решению исследовательской группы (что допустимо для исследований с малой мощностью). Исследование было ограничено отсутствием предварительного расчета размера выборки и не имело зарегистрированного протокола.

Статистический анализ включал проверку характера распределения (критерий Колмогорова–Смир-

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп.

Параметры	Значения параметров в группах		p
	1-я, $n = 11$	2-я, $n = 11$	
Мужской пол, n (%)	8 (72,7)	9 (81,8)	0,62
Женский пол, n (%)	3 (27,3)	2 (18,2)	
Возраст, лет (min–max)	52–68	47–68	0,29
Сопутствующая патология, n (%)	6 (54,5)	7 (63,6)	0,67
гипертоническая болезнь (корригированная), ХОБЛ GOLD1			
Оценка ASA, баллы	3	3	1,0
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	2–3	2–3	1,0
Длительность операции, мин	90±20	90±20	1,0

Примечание. Данные представили как $Me \pm (QI - Qu) / 2$. Статистически значимых различий между группами не выявили, $p > 0,05$ (критерии χ^2 , Фишера, Манна–Уитни).

Таблица 2. Динамика сывороточных концентраций каспазы-9 и p-53 у пациентов групп 1 и 2, Me (Ql–Qu) / 2.

Точка исследования	Значения параметров в группах		p
	1-я, n = 11	2-я, n = 11	
Каспаза-9 (норма: 0–0,312 пг/мл)			
1	0,22 (0,13–0,25)	0,13 (0,10–0,23)	0,14
2	0,21 (0,17–0,25)	0,14 (0,11–0,22)	0,045*
3	0,14 (0,11–0,18)	0,15 (0,14–0,17)	0,38
4	0,16 (0,11–0,19)	0,14 (0,10–0,17)	0,22
ANOVA	χ^2 (d _f = 3) = 6,82; p = 0,077	χ^2 (d _f = 3) = 2,28; p = 0,52	—
p53 (норма: 0–78 пг/мл)			
1	52,60 (45,40–61,70)	51,30 (43,50–70,60)	0,82
2	58,40 (50,20–68,10)	47,80 (45,00–69,70)	0,41
3	47,80 (44,50–61,70)	55,90 (34,00–66,30)	0,72
4	50,00 (43,10–65,00)	56,10 (45,80–77,60)	0,72
ANOVA	χ^2 (d _f = 3) = 6,69; p = 0,083	χ^2 (d _f = 3) = 1,15; p = 0,77	—

Примечание. * — различия между группами статистически значимы (критерий Манна–Уитни) при $p < 0,05$. ANOVA — однофакторный дисперсионный анализ Фридмана для зависимых выборок (в динамике наблюдения по точкам).

нова, тест Шапиро–Уилка) переменных в сравниваемых группах, значений дисперсии. С учетом небольших выборок ($n = 11$), отличных от нормального распределений и неравенства дисперсий использовали робастные методы непараметрической (ранговой) статистики. Проверку статистических гипотез проводили с помощью критерия Вилкоксона (двухвыборочный непараметрический) для парного сравнения переменных между двумя точками и ANOVA Фридмана — между четырьмя точками. Различия между независимыми группами 1 и 2 по одинаковым точкам оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевую гипотезу при парном сравнении двух групп отвергали при $p < 0,05$ (с использованием двустороннего p -значения), а при множественном сравнении точек исследования с поправкой на количество сравниваемых пар — меньше 0,013 (с учетом поправки Бонферрони). Данные представили как $Me \pm (Ql - Qu) / 2$ — медиана $\pm$ половина межквартильного размаха. Статистические критерии оценивали в структуре программы STATISTICA. StatSoft, Inc. (2007), version 8.0.

Результаты

Полученные результаты представили в табл. 2.

При трактовке полученных результатов выявили следующее. В 1-й исследовательской точке (перед индукцией в анестезию) отметили высокое сходство изменений изученных переменных, что свидетельствует о сопоставимости пациентов обеих групп. Критерии отбора, примененные в группах, показали, что ни у одного из пациентов не было значений изучаемых параметров, которые бы находились за верхними пределами референсных значений. Стоит отметить, что исследование провели до регистрации в регионе первого случая COVID-19.

Данные, полученные во 2-й исследовательской точке (через 1 ч после проведенной операции), показали значимую разницу в группах. Пациенты 2-й группы, получившие ингаляционно — внутривенную анестезию на основе севофлурана и системную аналгезию морфином

после операции продемонстрировали значимую разницу по сравнению с пациентами 1-й группы по одному из показателей (каспаза-9). В то же время значения белка p53 у всех пациентов в этой точке были статистически сопоставимы с нормальными значениями и не выходили за границу в 0,78 пг/мл.

В 3-й исследовательской точке (через 12 ч после операции) пациенты обеих групп демонстрировали статистически значимое сходство обеих изученных переменных. Ни в одном из 22 случаев значения не выходили за пределы референсных.

В 4-й исследовательской точке (через 24 ч после операции) также не отметили значимых различий между 1-й и 2-й группами. Все показатели находились в пределах референсных значений.

Обсуждение

Отсутствие разницы содержания белка p53 в группах оперированных пациентов может трактоваться двояко. Подобная ситуация может указывать на достаточный уровень защиты организма при использовании обеих видов анестезии-аналгезии. Можно также предположить отсутствие повреждения цепей ДНК, стимулирующих остановку клеточного цикла в одной из контрольных точек. Соответственно, отсутствовала «необходимость» гиперэкспрессии белка p53 для защиты стабильности генома.

Другой вариант развития событий мог быть следующим. Как известно, белок p53 весьма коротко живущий [21], и в зависимости от типа клетки, продолжительность повышения его содержания составляет от 5 до 20 мин. Возможно, большее число исследовательских точек позволило бы «попасть» во временные интервалы гиперэкспрессии этого белка и дало бы возможность обнаружить его значимую разницу в группах. При этом использованные исследовательские точки были определены и обоснованы нами ранее [20–23].

Продолжительность существования белка p53 обусловлена наличием негативной аутокринной регуляторной петли с участием белка MDM2, который является ключевой убиквитин-лигазой в процессе его трансформации p53 [21]. Подобная аутокринная петля реализуется при стрессе, т. е. когда в ответ на повреждение реализуется «защитная стратегия» организма, не выходящая за «дозволенные рамки». В случае развития дистресса эта ауторегуляторная петля прерывается за счет фосфорилирования протеинкиназами разно-расположенных остатков серина, т. е. нарушается взаимодействие белков p53 и MDM2 [24]. Это приводит к накоплению белка p53 в клетке для координации множественных сигнальных путей в ответ на повреждение [21, 25]. К сожалению, методом ИФА, использованным в исследовании, можно определить только количество белка p53 в сыворотке, но не его активность [26].

При обоих наиболее хорошо изученных путях апоптоза, существующих у млекопитающих — внешнем (рецептор-индуцированном) и внутреннем (митохондриальном) используется каскад каспаз [27]. Суть каскада состоит в ступенчатости: активированные из прокаспаз индукторные каспазы (в т. ч. каспаза-9) активируют эффекторные каспазы. Последние занимаются уже физическим растворением клеточных структур. Каспаза-9, непосредственно активирующая эффекторную каспазу, обладает решающей функцией преобразования сигнала смерти в первое протеолитическое событие и ее контроль имеет важное диагностическое значение [27].

Существуют данные о перекрестном влиянии каспазы-9 не только на запрограммированную клеточную смерть, но и на стратегию выживания — аутофагию [28, 29].

Исследование различных участников защитной стратегии макроорганизма в ответ на повреждение не может быть использовано в режиме реального времени по понятным причинам. Большинство методов — определенная последовательность действий, требующая определенного времени. Вместе с тем, выявление некоторых закономерностей течения раннего послеоперационного периода в условиях различных методов анестезии-аналгезии с использованием ранее полученных результатов позволит улучшить исход хирургического лечения. Показали, что примененные методики обезболивания одинаково эффективны и безопасны с патофизиологической точки зрения у пациентов, перенесших резекционные операции на легких [20]. Более ранние наши работы указывают на то, что использование эпидуральной аналгезии дает качественную антиноцицептивную защиту, но может привести к эндокринной, т. е. генерализованной реакции воспаления [22, 23].

Заключение

Повышенная концентрация иницирующей каспазы-9 через 1 ч после резекционных вмешательств на легких указывает на большую вероятность развития выраженной реакции воспаления в ответ на повреждение у пациентов, не имеющих элементов симпатической блокады. При этом отсутствие значимой разницы сывороточных концентраций каспазы-9 и белка p53 через 12 и 24 ч после операции свидетельствует как об эффективности использованных методов анестезии-аналгезии, так и о том, что реакция воспаления оставалась паракринной, т. е. ограничивалась местом повреждения.

Литература

1. Малыарчиков А. В., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Терешков П. П., Казанцева Л. С. Активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 4–11. *Malyarchikov A. V., Shapovalov K. G., Lukyanov S. A., Tereshkov P. P., Kazantseva L. S.* Activity of negative regulation of the PD-1/PD-L1/PD-L2 T-cell response system in patients with pneumonia and influenza A (H1N1). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (4): 4–11. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-4-11.
2. Гребенчиков О. А., Касаткина И. С., Каданцева К. К., Мешков М. А., Баева А. А. Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 45–55. *Grebenchikov O. A., Kasatkina I. S., Kadanцева K. K., Meshkov M. A., Baeva A. A.* The effect of lithium chloride on neutrophil activation on exposure to serum of patients with septic shock. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (5): 45–55. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-45-55.
3. Kepp O., Kroemer G. Immunogenic cell stress and death sensitize tumors to immunotherapy. *Cells*. 2023; 12 (24): 2843. PMID: 38132163. DOI: 10.3390/cells12242843.
4. Jorch S. K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017; 23 (3): 279–287. DOI: 10.1038/nm.4294. PMID: 28267716.
5. Galluzzi L., Vitale I., Warren S., Adjemian S., Agostinis P., Martinez A. B., Chan T. A., et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death. *J Immun. Cancer*. 2020; 8 (1): e000337. DOI: 10.136/jitc-2019-000337. PMID: 32209603.
6. Tang D., Kang R., Berghe T. V., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5. PMID: 30948788.
7. Dąbrowska D., Jabłońska E., Garley M., Ratajczak-Wrona W., Iwaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Scand J Immunol*. 2016; 84 (6): 317–322. DOI: 10.1111/sji.12494. PMID: 27667737.
8. Liu J., Jia Z., Gong W. Circulating mitochondrial DNA stimulates innate immune signaling pathways to mediate acute kidney injury. *Front Immunol*. 2021; 12: 680648. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680648. PMID: 34248963.
9. Gouth P., Myles I. A. Tumor necrosis factor receptors pleiotropic signaling complex and they differential effects. *Front Immunol*. 2020; 11: 585880. DOI: 10.3389/fimmu.2020.585880. PMID: 33324405.
10. Дятлова А. С., Дудков А. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. С. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018; 138 (2): 126–137. *Dyatlova A. S., Dudkov A. V., Linkova N. S., Khavinson V. S.* Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: the role of pathology and cell senescence. *Advances in Modern Biology = Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2018; 138 (2): 126–137. (in Russ.). DOI: 10.7868/S0042132418020023.
11. Kuwana T. The role of mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP) in apoptosis: studying bax pores by cryo-electron

- microscopy. *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly*. 2018; 27: 39–62. DOI: 10.1016/bs.abl.2017.12.002.
12. Czabotar P E., Lessene G., Strasser A., Adams J. M. Control apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Moll Cell*. 2014; 15 (1): 49–63. DOI: 10.1038/nrm3722. PMID: 24355989.
 13. Jung S., Kim D. H., Choi Y. J., Kim S. Y., Park H., Lee H., Choi C.-M., et al. Contribution of p53 in sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non — small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 19667. DOI: 10.1038/s41598-021-99267-z. PMID: 34608255.
 14. Tkachenko A. Apoptosis and eryptosis: similarities and differences. *Apoptosis*. 2023; 29 (3–4): 482–502. DOI: 10.1007/s10495-023-01915-4. PMID: 38036865.
 15. Потанин М. П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология*. 2014; 35 (2): 95–102. *Potapnev M. P. Autophagy, apoptosis, cell necrosis and immune recognition of self and nonself. Immunology = Immunologiya*. 2014; 35 (2): 95–102. (in Russ.). UDC 612.014.3.017.1.
 16. Ahsan N., Shariq M., Surolia A., Raj R., Khan M. F., Kumar P. Multi-pronged regulation of autophagy and apoptosis: emerging role of TRIM proteins. *Cell Mol Biol Lett*. 2024; 29 (1): 13. DOI.org/10.1186/s11658-023-00528-8. PMID: 38225560.
 17. Almeida A., Sánchez-Morán I., Rodríguez C. Mitochondrial nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke. *IUBMB Life*. 2021; 73 (3): 582–591. DOI: 10.1002/iub.2453. PMID: 33615665.
 18. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. *Успехи биологической химии*. 2007; 47: 3–52. *Chumakov P. M. Protein p53 and its universal functions in a multicellular organism. Advances in Biological Chemistry Uspekhi Biologicheskoy Khimii*. 2007; 47: 3–52. (in Russ.).
 19. Zhang Q., Ma S., Liu B., Liu J., Zhu R., Li M. Chrysin induces cell apoptosis via activation of the p53/Bcl2/caspase 9 pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Exp Ther Med*. 2016; 12 (1): 469–474. DOI: 10.3892/etm.2016.3282. PMID: 27347080.
 20. Соловьев А. О., Долгих В. Т., Новичкова О. Н., Говорова Н. В., Леонов О. В., Соколова О. В. Динамика сывороточных цитокинов при резекционных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 12–21. *Soloviev A. O., Dolgikh V. T., Novichkova O. N., Govorova N. V., Leonov O. V., Sokolova O. V. Dynamics of serum cytokines during resection surgery for malignant neoplasms in the lung. General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (2): 12–21. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-12-21.
 21. Парфеньев С. Е., Смотров А. Н., Шкляева М. А., Барлев Н. А. Регуляция функций белка p53 в ответ на тепловой стресс. *Цитология*. 2019; 61 (3): 208–217. *Parfenyev S. E., Smotrova A. N., Shklyayeva M. A., Barlev N. A. Regulation of p53 protein function in response to heat shock. Cytology = Tsytologiya*. 2019; 61 (3): 208–217. (in Russ.). DOI: 10.1134/S0041377119030076.
 22. Соловьев А. О., Долгих В. Т., Леонов О. В., Корпачева О. В. «Стресс-ответ» организма при различных видах анестезии в онкохирургии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 80–89. *Soloviev A. O., Dolgikh V. T., Leonov O. V., Korpacheva O. V. «Stress response» of the organism during oncosurgery depending on different types of anesthesia. General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (2): 80–89. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65.
 23. Соловьев А. О., Долгих В. Т., Леонов О. В., Новичкова О. Н. Сравнительная оценка реакции воспаления в условиях различных видов анестезии при операциях по поводу рака толстой кишки. *Медицина в Кузбассе*. 2016; 15 (4): 36–41. *Soloviev A. O., Dolgikh V. T., Leonov O. V., Novichkova O. N. Comparative assessment of inflammatory response under different types of anesthesia during surgery for colon cancer. Medicine in Kuzbass = Meditsina vKuzbasse*. 2016; 15 (4): 36–41. (in Russ.).
 24. Liu Y., Tavana O., Gu W. P53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian. *J Mol Cell Biol*. 2019; 11 (7): 564–577. DOI: 10.1093/jmcb/mjz060. PMID: 31282934.
 25. Fusée L., Salomao N., Ponnuswamy A., Wang L., López I., Chen S., Gu X., et al. The p53 endoplasmic reticulum stress-response pathway evolved in humans but not in mice via PERK-regulated p53 mRNA structures. *Cell Death Differ*. 2023; 30 (4): 1072–1081. DOI: 10.1038/s41418-023-01127-y. PMID: 36813920.
 26. Майборода А. А. Апоптоз — гены и белки. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 3: 130–135. *Mayboroda A. A. Apoptosis - genes and proteins. Siberian Medical Journal = Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013; 3: 130–135. (in Russ.).
 27. Li P., Zhou L., Zhao T., Liu X., Zhang P., Liu Y., Zheng X., et al. Caspase-9: structure, mechanisms and clinical application. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 23996–24008. DOI: 10.18632/oncotarget.15098. PMID: 28177918.
 28. An H.-K., Chung K. M., Park H. Hong J., Gim J.-F., Choi H., Lee Y. W., et al. CASP9 (caspase 9) is essential for autophagosome maturation through regulation of mitochondrial homeostasis. *Autophagy*. 2020; 16 (9): 1598–1617. DOI: 10.1080/15548627.2019.1695398. PMID: 31818185.

Поступила 12.03.2024
Принята 22.10.2024