

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132295-306>

EDN: XWVGJVF

Содержание моноаминов в крови и ткани опухоли больных раком мочевого пузыря в зависимости от наличия сахарного диабета

Е.М. Атаева, И.А. Горошинская✉, И.В. Каплиева, Л.К. Трепитаки, Ю.А. Петрова, П.С. Качесова, А.Н. Шевченко, Д.А. Швырёв

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

Автор, ответственный за переписку: Горошинская Ирина Александровна, iagor17@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Риск развития рака мочевого пузыря (РМП), входящего в десятку наиболее распространенных видов рака в мире и отличающегося склонностью к рецидивированию и метастазированию, может быть связан с наличием у больных сахарного диабета (СД). Известно, что моноамины участвуют в процессах пролиферации и диссеминации, могут воздействовать на иммунные и эндотелиальные клетки в микроокружении опухоли, способствуя прогрессированию опухолевого роста. Нарушение метаболизма серотонина рассматривают в качестве неблагоприятного фактора развития диабетической патологии, что обуславливает интерес к изучению влияния наличия сахарного диабета на содержание и обмен моноаминов у больных РМП.

Цель. Оценить содержание биогенных моноаминов в крови и в ткани опухоли при РМП у пациентов с СД 2 типа (СД2) и без него.

Материалы и методы. В работу включены данные 22 больных немышечно-инвазивным РМП, разделенных на 2 группы по 11 человек в каждой в зависимости от наличия СД2, а также групп сравнения: 11 человек без онкологических заболеваний и СД (доноры) и 8 человек — без онкологических заболеваний с СД2. В плазме крови и в 10%-х гомогенатах ткани опухоли, полученных у больных РМП во время трансуретральной резекции, определяли методом иммуноферментного анализа содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (СР) и продукта его метаболизма — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК).

Результаты. Для больных РМП как при наличии СД, так и без него было характерно более чем 3-кратное снижение в крови уровня НА относительно группы доноров, при отсутствии статистически значимых изменений в содержании ДА и СР, а также 3–4-кратное снижение у большинства больных соотношения НА к ДА и СР. Ткань опухоли у больных с СД, отличалась более низким содержанием НА и 5-ОИУК, а также падением в 2,5 раза соотношения 5-ОИУК к СР. При этом у пациентов с СД2 (без онкологических заболеваний) наблюдалось почти 2-кратное повышение в крови, а также в моче индекса 5-ОИУК/СР, указывающее на возможную роль активации моноаминоксидазы (МАО), способствующее развитию МАО-зависимого окислительного стресса при СД.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать участие моноаминов, изменения их соотношения и метаболизма в реализации влияния СД на течение злокачественного заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; сахарный диабет 2 типа; катехоламины; серотонин; моноаминоксидный путь метаболизма.

Для цитирования:

Атаева Е.М., Горошинская И.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Петрова Ю.А., Качесова П.С., Шевченко А.Н., Швырёв Д.А. Содержание моноаминов в крови и ткани опухоли больных раком мочевого пузыря в зависимости от наличия сахарного диабета // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 2. С. 295–306. doi: 10.23888/HMJ2025132295-306 EDN: XWVGJVF

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132295-306>

EDN: XWGVJVF

Content of Monoamines in Blood and Tumor Tissue in Patients with Bladder Cancer Depending on the Presence of Diabetes Mellitus

Elena M. Ataeva, Irina A. Goroshinskaya✉, Irina V. Kaplieva, Lidiya K. Trepitaki, Yuliya A. Petrova, Polina S. Kachesova, Aleksey N. Shevchenko, Dmitriy A. Shvyrev

National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Corresponding author: Irina A. Goroshinskaya, iagor17@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: According to the literature, the risk of developing bladder cancer (BC) which is included in the top ten most common cancers in the world and characterized by a tendency to recurrence and metastasizing may be associated with the existence of diabetes mellitus (DM) in patients. Monoamines are known to be involved in the proliferation and dissemination processes, and can affect the immune and endothelial cells in the tumor micro-environment contributing to the progression of tumor growth. Impaired serotonin metabolism is considered an unfavorable factor of the development of diabetic pathology, which underlies the interest in investigation of the influence of diabetes mellitus on the content and metabolism of monoamines in patients with BC.

AIM: To assess the content of biogenic monoamines in blood and tumor tissue in BC patients with and without DM.

MATERIALS AND METHODS: The work includes data from 22 patients with non-muscle invasive BC, divided into two groups of 11 patients each depending on the presence of type 2 diabetes (DM2), and also two comparison groups: 11 persons without oncological diseases and DM (donors) and 8 persons without oncological diseases with DM2. The content of dopamine (DA), norepinephrine (NA), serotonin (SR) and its metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) obtained in transurethral resection in patients with bladder cancer, was determined in blood plasma and in 10% tumor tissue homogenates using enzyme immunoassay.

RESULTS: Patients with BC with and without DM, were characterized by more than three times decrease in the blood level of NA relative to the donor group, without statistically significant changes in the contents of DA and SR, as well as by three to four times decrease in the ratio of NA to DA and SR in most patients. Tumor tissue in patients with DM was characterized by a lower content of NA and 5-HIAA and also by two and a half times decrease in 5-HIAA to SR ratio. At the same time, in patients with DM2 (without cancer), an almost two times increase in 5-HIAA/SR index in the blood and urine was observed, indicating a possible role of monoamine oxidase (MAO) activation, contributing to the development of MAO-dependent oxidative stress in diabetes.

CONCLUSION: The obtained data suggest the participation of monoamines, changes in their proportion and metabolism in realization of the influence of DM on the course of malignant disease.

Keywords: bladder cancer; type 2 diabetes mellitus; catecholamines; serotonin; monoamine oxidase pathway of metabolism.

To cite this article:

Ataeva EM, Goroshinskaya IA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Petrova YuA, Kachesova PS, Shevchenko AN, Shvyrev DA. Content of Monoamines in Blood and Tumor Tissue in Patients with Bladder Cancer Depending on the Presence of Diabetes Mellitus. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(2):295–306. doi: 10.23888/HMJ2025132295-306 EDN: XWGVJVF

Список сокращений

ДА — дофамин

НА — норадреналин

НМИЦ онкологии — Национальном медицинском исследовательском центре онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

РМП — рак мочевого пузыря

СД — сахарный диабет

СД2 — сахарный диабет 2 типа

СР — серотонин

5-ОИУК — 5-оксииндолуксусная кислота

Актуальность

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место среди наиболее распространенных видов рака в мире, имеет высокий риск рецидивов и метастазирования [1]. Уровень заболеваемости РМП у мужчин в 3–4 раза выше, чем у женщин. Его обычно считают возрастным заболеванием, поскольку многие случаи возникают у людей старше 75 лет. Различают 2 отдельные группы РМП, представляющие собой разные стадии заболевания: немышечно-инвазивный, на долю которого приходится 70% новых случаев РМП, и мышечно-инвазивный рак [2].

Частота рецидивирования и прогрессирования РМП может зависеть от наличия у больных коморбидной патологии [3]. Считается, что гипергликемия связана с рядом процессов, приводящих к онкогенезу. Установлена статистически значимая связь риска РМП с сахарным диабетом (СД) и гипертонией [4]. Предполагается, что важную роль во взаимосвязи РМП и СД 2 типа (СД2) играют ось инсулиноподобного фактора роста и мутация в домене гена *плекстрина*, содержащего *S1 (PLEKHS1)* [5]. Имеющиеся в литературе данные описывают влияние СД на плохой прогноз больных с РМП: установлены более высокая частота рецидивов и худшая безрецидивная выживаемость пациентов с немышечно-инвазивным РМП [6]. Многочисленные исследования свидетельствуют о повышенном риске развития раков и других локализаций у пациентов с СД и СД2 [7, 8]. В то же время в ряде работ указывается на противоречивость данных о связи между диабетом и риском РМП. Так, в масштабном исследовании, включившем почти 150 тысяч участниц, не удалось выявить значимой связи, продол-

жительности или лечения диабета с риском РМП у женщин в постменопаузе [9].

В обзоре С. Sarkar и соавт. освещены регуляторная роль катехоламиновых нейротрансмиттеров в регуляции опухолевого ангиогенеза и их влияние на опухолевый иммунитет. Продemonстрировано разнонаправленное действие дофамина и норадреналина, в том числе, при опухолях, на ангиогенез и функции иммунной системы: если первый медиатор проявляет антиангиогенную и иммуностимулирующую активность, то второй — напротив, обладает проангиогенными и иммуносупрессивными свойствами, что характеризует его как проонкогенный [10]. Установлено, что раковые клетки используют сигнальный путь, инициируемый нейротрансмиттерами, для активации неконтролируемой пролиферации и диссеминации. Кроме того, нейротрансмиттеры могут воздействовать на иммунные клетки и эндотелиальные клетки в микроокружении опухоли, способствуя прогрессированию опухоли [11]. Показано нарушение метаболизма триптофана, являющегося предшественником серотонина, в крови лиц с СД2, которое рассматривается в качестве неблагоприятного фактора развития диабетической патологии [12]. Установлены влияние гестационного СД на гомеостаз серотонина (СР) в плаценте [13] и роль СР в снижении вязкости крови беременных женщин с гестационным диабетом [14]. Однако работ по изучению биогенных моноаминов при онкологической патологии мочевого пузыря, протекающей на фоне СД, авторам найти не удалось.

Цель. Изучить содержание основных моноаминов в крови и в ткани опухоли при РМП у пациентов с СД2 и без него.

Материалы и методы

Исследование выполнено в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ онкологии), г. Ростов-на-Дону в 2022–2024 гг. Письменные информированные согласия на медицинское вмешательство, операцию, обработку персональных данных и взятие биологического материала в соответствии с Хельсинской декларацией были получены как от больных РМП, так и от пациентов группы сравнения. На заседании Ученого совета НМИЦ онкологии утверждена тема научно-исследовательской работы «Специфика ряда метаболических показателей при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, сопряженном с сахарным диабетом 2 типа» (28.09.2022) и одобрена этической комиссией ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Протокол № 24 от 08.09.2022).

В работу включены данные, полученные при обследовании 22 больных немышечно-инвазивным РМП, находившихся на лечении в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии в период с августа 2022 по январь 2024 года. Больные были разделены на 2 группы по 11 человек в каждой. **Основную группу** составили пациенты с установленным диагнозом немышечно-инвазивного РМП, протекающего на фоне СД2, из них 8 мужчин и 3 женщины, средний возраст $66,2 \pm 1,9$ лет. В **контрольную группу** вошли больные РМП без СД, из них 6 мужчин и 5 женщин, средний возраст $68,3 \pm 4,3$ лет. **Группы сравнения** представляли 11 человек без онкологических заболеваний и СД (доноры), из них 5 мужчин и 6 женщин, средний возраст $57,9 \pm 2,5$ лет, а также 8 — без онкологических заболеваний с СД2, из них 4 мужчины и 4 женщины, средний возраст $59,4 \pm 2,0$ лет.

Содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), СР и продукта его метаболизма — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) определяли методом иммуноферментного анализа (IBL International, Германия) в плазме крови больных РМП до начала лечения и у лиц без онкологи-

ческих заболеваний (доноры и пациенты с СД2), а также в 10%-ых гомогенатах ткани опухоли, полученной у больных РМП во время трансуретральной резекции, в зависимости от наличия у них СД. Данные были получены на анализаторе Infinite F 50 (TECAN, Австрия) с использованием наборов IBL (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере посредством программы Statistica 10.0 при помощи параметрического критерия Стьюдента, критерия Шапиро–Уилка, непараметрического критерия Манна–Уитни. В таблицах результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Me [Q25; Q75]. Сравнение данных во всех группах больных с показателями доноров, а также между группами больных производили попарно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $p > 0,05$.

Результаты

При исследовании содержания биогенных моноаминов в плазме крови больных СД2 (группа сравнения) значимые изменения относительно группы доноров выявлены только в отношении СР, уровень которого оказался сниженным на 49,0% ($p = 0,0041$). Тенденция к снижению содержания СР наблюдалась также у больных РМП без сопутствующей патологии — на 21,3% ниже уровня у доноров ($p = 0,0874$). Наиболее характерным для больных РМП было снижение содержания НА в крови, которое составило 80,7% у 9 больных из 11 в группе без сопутствующей патологии и 66,8% у больных РМП на фоне СД2 ($p < 0,0001$ в обоих случаях) относительно группы доноров. Исключением явились 2 больных из группы РМП без СД, у которых уровень НА превышал среднее значение в крови доноров. У обоих была ишемическая болезнь сердца, у одной в сочетании с гипертонической болезнью III стадии. Относительно группы с СД2 у больных РМП на

фоне СД2 наблюдалось снижение в крови обоих катехоламинов: ДА на 39,4% ($p=0,0281$), НА на 74,0% ($p=0,0000$), в то время как содержание СР было повышено на 153,9%, то есть в 2,5 раза ($p=0,0007$), а также относительно онкобольных без СД2

— на 64,5% ($p=0,0041$). Различий в содержании 5-ОИУК (основного продукта метаболизма серотонина) не выявлено (табл. 1).

В крови больных РМП наблюдалось снижение соотношения НА к ДА и СР — индексов НА/ДА и НА/СР (табл. 2).

Таблица 1. Содержание моноаминов в плазме крови больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающем на фоне сахарного диабета 2 типа и без сопутствующей патологии, $M \pm SD$; Me [Q25; Q75]

Table 1. The content of monoamines in the blood plasma of patients with non-musculoskeletal invasive bladder cancer occurring against the background of type 2 diabetes mellitus and without concomitant pathology, $M \pm SD$; Me [Q25; Q75]

Группы	Дофамин, нг/мл	Норадреналин, нг/мл	Серотонин, нг/мл	5-ОИУК, нг/мл
Доноры (n=11)	0,242±0,060 0,247[0,183; 0,278]	5,109±2,285 4,832[2,867; 7,808]	95,35±36,53 93,13[69,63; 109,14]	408,0±86,94 408,0[377,6; 463,4]
Сахарный диабет 2 типа (n=8)	0,327±0,145 0,345[0,232; 0,401]	6,538±2,954 5,391[4,149; 9,42]	48,60±18,24 51,57[30,0; 65,9] $p=0,004105$	373,0±60,17 365,0[327,1; 423,2]
Рак мочевого пузыря (n=11)	0,235±0,143 0,250[0,094; 0,373]	0,984±0,488 (9) 0,984 [0,748; 1,006] $p=0,000049$ 7,706±2,719 (2)	75,04±8,37 75,58[70,91; 79,73] $p=0,087351$	338,6±112,17 365,6[301,5; 389,9]
Рак мочевого пузыря + сахарный диабет 2 типа (n=11)	0,198±0,088 0,198[0,167; 0,263] $p_1=0,028118$	1,697±0,420 1,617[1,458; 1,821] $p=0,000092$ $p_1=0,000046$ $p_2=0,002479$	123,41±48,75 123,41[70,15; 174,3] $p_1=0,000731$ $p_2=0,004070$	383,6±102,4 384,0[307,5; 477,5]

Примечание: p — относительно показателей в группе доноров; p_1 — относительно показателей в группе с сахарным диабетом без онкологической патологии; p_2 — между показателями у больных раком мочевого пузыря с сахарным диабетом и без него (указаны только значения $p < 0,1$)

Таблица 2. Соотношение содержания моноаминов в плазме крови больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающем на фоне сахарного диабета 2 типа и без сопутствующей патологии, $M \pm SD$; Me [Q25; Q75]

Table 2. The ratio of monoamine content in the blood plasma of patients with non-musculoskeletal invasive bladder cancer occurring against the background of type 2 diabetes mellitus and without concomitant pathology, $M \pm SD$; Me [Q25; Q75]

Группы	Индекс НА/ДА	Индекс НА/СР	Индекс СР/5-ОИУК	Индекс 5-ОИУК/СР
Доноры (n=11)	21,538±8,526 21,882[11,729; 26,419]	0,0580±0,0214 0,0536 [0,041; 0,084]	0,235±0,073 0,234 [0,186; 0,236]	4,602±1,265 4,279 [4,245; 5,380]
Сахарный диабет 2 типа (n=8)	22,467±8,988 23,331[17,297; 26,539]	0,1352±0,0282 0,1338 [0,128; 0,155] $p=0,000003$	0,129±0,044 0,124 [0,089; 0,174] $p=0,002255$	8,806±3,675 8,062 [5,741; 11,96] $p=0,002471$
Рак мочевого пузыря (n=11)	5,664±2,958 (9) 4,639 [3,385; 6,761] $p=0,000048$ 25,69±14,994 (2) 25,69 [15,087; 36,292]	0,0130±0,0055 (9) 0,0131[0,0103; 0,0159] $p=0,000009$ 0,099±0,0387 (2) 0,099 [0,0716; 0,1263] $p=0,044274$	0,254±0,122 0,218 [0,177; 0,237]	4,451±1,266 4,592 [4,220; 5,658] $p_1=0,001878$
Рак мочевого пузыря + сахарный диабет 2 типа (n=11)	7,907±1,666 (9) 7,508 [7,142; 8,744] $p=0,000178$ $p_1=0,000240$ $p_2=0,064990$ 26,408±11,512 (2) 26,408[18,268; 34,548]	0,0156±0,0064 0,0142[0,0108; 0,0193] $p=0,000004$ $p_1=0,000000$	0,336±0,147 0,319 [0,215; 0,442] $p=0,055104$ $p_1=0,001396$	3,801±2,208 3,112 [1,745; 5,423] $p_1=0,001741$

Примечание: p — относительно показателей в группе доноров; p_1 — относительно показателей в группе с сахарным диабетом без онкологической патологии; p_2 — между показателями у больных раком мочевого пузыря с сахарным диабетом и без него (указаны только значения $p < 0,1$)

В наибольшей степени эти индексы оказались сниженными у 9 больных РМП без СД2 с низким уровнем НА: соотношение НА/ДА в 3,8 раз, соотношение НА/СР в 4,5 раз ($p \leq 0,00005$). В то время как у 2-х больных этой группы индекс НА/ДА остался на уровне доноров, а индекс НА/СР был превышен в 1,7 раз ($p=0,0443$). В группе больных РМП+СД2 снижение индекса НА/ДА наблюдали у 9 больных в среднем в 2,7 раз относительно доноров и в 2,8 раз ($p=0,0002$) относительно группы сравнения (СД2 без онкопатологии) при наличии тенденции к повышению на 39,6% ($p=0,065$) по сравнению с больными РМП без СД. А индекс НА/СР был снижен у всех больных основной группы в 3,7 раз относительно доноров и в 8,7 раз по сравнению с группой лиц без онкологических заболеваний, но с СД2 ($p < 0,00000$ в обоих случаях). Соотношение СР/5-ОИУК оказалось увеличенным у больных РМП на фоне СД2 на 43,0% ($p=0,0551$) относительно группы доноров за счет увеличения содержания СР, а относительно пациентов только с СД повышение достигло 2,6 раз ($p=0,0014$) за счет резкого снижения СР в крови больных

СД, приведшего к снижению индекса СР/5-ОИУК в 1,8 раз ($p=0,0023$) при СД по сравнению со здоровыми (см. табл. 2).

Авторами был рассчитан индекс 5-ОИУК/СР, позволяющий условно судить об активности моноаминоксидазы (МАО), основного фермента метаболизма катехоламинов и СР, приводящего к образованию 5-ОИУК и H_2O_2 . У больных РМП как без сопутствующей патологии, так и с СД2 значимого изменения индекса 5-ОИУК/СР в плазме крови не выявлено, хотя в последнем случае у 4-х больных из 11 данный показатель был ниже, чем у всех лиц группы доноров. В то время как у больных СД без РМП индекс 5-ОИУК/СР в плазме крови был в 2 раза выше, чем в остальных группах ($p \leq 0,002$), это указывает на возможную роль активации МАО в генерации H_2O_2 и на развитие МАО-зависимого окислительного стресса при СД2.

Исследование содержания катехоламинов, СР и его метаболита в гомогенатах ткани опухоли больных РМП при наличии у них СД выявило более низкий уровень только НА на 26,2% и 5-ОИУК на 59,7%, $p \leq 0,0001$ в обоих случаях по сравнению с опухолями больных без СД (табл. 3).

Таблица 3. Содержание моноаминов в ткани опухоли больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающем на фоне сахарного диабета 2 типа и без сопутствующей патологии, $M \pm SD$; Me [Q25; Q75]

Table 3. Monoamine content in tumor tissue of patients with non-musculoskeletal invasive bladder cancer occurring against the background of type 2 diabetes mellitus and without concomitant pathology, $M \pm SD$; Me [Q25; Q75]

Группы	Дофамин, нг/г ткани	Норадреналин, нг/г ткани	Серотонин, нг/г ткани	5-ОИУК, мкг/г ткани
Рак мочевого пузыря (n=11)	250,8 $\pm$ 54,1 255,9 [233,2; 287,2]	35,44 $\pm$ 4,44 35,52 [31,6;37,07]	0,885 $\pm$ 0,297 0,772 [0,698;0,891]	3,885 $\pm$ 1,515 4,262 [2,329;4,742]
Рак мочевого пузыря + сахарный диабет 2 типа (n=11)	211,1 $\pm$ 66,9 241,7 [197,1; 248,8]	26,15 $\pm$ 4,57 27,39 [25,39;29,42] $p=0,000102$	0,863 $\pm$ 0,263 (11) 0,827 [0,607;1,029] 0,936 $\pm$ 0,231 (9) 0,863 [0,791;1,029] 0,535 $\pm$ 0,014 (2) 0,535 [0,525;0,545] $p_{9 \text{ и } 2}=0,042655$	1,567 $\pm$ 0,332 1,567 [1,254;1,875] $p=0,000076$

Примечание: статистическая значимость различий: p — между показателями в опухолях больных раком мочевого пузыря с сахарным диабетом и без (указаны только значения $p < 0,1$)

Соотношение норадреналина к дофамину в опухолях больных РМП с сопутствующим СД было снижено в 9 случаях из 11 на 29,1% ($p=0,0078$). Повышение коэффициента НА/ДА наблюдалось

лишь в ткани опухоли 2-х больных за счет более низкого уровня ДА (79,6 и 94,9 нг/г ткани при значениях в остальных опухолях от 197 до 280 нг) при содержании норадреналина на 13% выше среднего по

группе. Индекс НА/СР у 9 больных РМП с СД был ниже, чем у больных без сопутствующей патологии на 28,5% ($p=0,0092$) за счет снижения норадреналина. В то время как у выше указанных двух боль-

ных наблюдалось увеличение этого соотношения. Индекс СР/5-ОИУК оказался повышенным более чем вдвое (в 2,1 раза, $p<0,0001$) в опухоли больных с СД (табл. 4).

Таблица 4. Соотношение содержания моноаминов в ткани опухоли больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающем на фоне сахарного диабета 2 типа и без сопутствующей патологии, $M\pm SD$; Me [Q25; Q75]

Table 4. Ratio of monoamine content in tumor tissue of patients with non-musculoskeletal invasive bladder cancer occurring against the background of type 2 diabetes mellitus and without concomitant pathology, $M\pm SD$; Me [Q25; Q75]

Группы	Индекс НА/ДА	Индекс НА/СР	Индекс СР/5-ОИУК	Индекс 5-ОИУК/СР
Рак мочевого пузыря (n=11)	0,148 $\pm$ 0,042 0,136 [0,117; 0,164]	42,57 $\pm$ 9,32 45,42 [40,72; 46,59]	0,264 $\pm$ 0,122 0,276 [0,161; 0,380]	4,754 $\pm$ 2,391 3,623 [2,629; 6,206]
Рак мочевого пузыря + сахарный диабет 2 типа (n=11)	0,105 $\pm$ 0,012 (9) 0,106 [0,105; 0,110] $p=0,007783$ 0,329 $\pm$ 0,057 (2) 0,329 [0,289; 0,3695] $p=0,000209$	34,98 $\pm$ 10,28 (11) 34,54 [22,00; 47,45] 30,45 $\pm$ 9,13 (9) 30,29 [22,00; 34,83] $p=0,009205$ 55,32 $\pm$ 1,86 (2) 55,32 [54,01; 56,63] $p=0,089391$	0,556 $\pm$ 0,146 0,542 [0,419; 0,664] $p=0,000055$	1,912 $\pm$ 0,483 1,844 [1,506; 2,389] $p=0,000968$

Примечание: статистическая значимость различий: p — между показателями в опухолях больных раком мочевого пузыря с сахарным диабетом и без (указаны только значения $p<0,1$)

Выявленное снижение индекса 5-ОИУК/СР в 2,5 раза ($p=0,0011$) за счет низкого содержания 5-ОИУК может свидетельствовать об ингибировании в ткани опухоли активности MAO у больных

РМП на фоне СД. Не исключено, что это может создавать разные условия для роста опухолей мочевого пузыря в зависимости от наличия у больных СД.

Таблица 5. Размеры опухоли у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря протекающем на фоне сахарного диабета 2 типа и без сопутствующей патологии, $M\pm SD$; Me [Q25; Q75]; Min-Max

Table 5. Tumor size in patients with non-musculoskeletal invasive bladder cancer with type 2 diabetes mellitus and without concomitant pathology, $M\pm SD$; Me [Q25; Q75]; Min-Max

Группа	Все больные	Мужчины	Женщины
Рак мочевого пузыря + сахарный диабет	7,167 $\pm$ 7,855 (11) 3,14 [1,77; 8,26] 1,00–26,70	6,609 $\pm$ 8,605 (8) 3,14 [1,385; 8,06] 1,00–26,70	8,657 $\pm$ 6,693 (3) 7,07 [2,90; 16,00] 2,90–16,00
Рак мочевого пузыря	10,557 $\pm$ 8,095 (21) $p=0,272498$ 8,035 [4,14; 16,00] 1,77–30,00 15,42 $\pm$ 7,987 (11) $p=0,023941$ 16,00 [7,07; 20,0] 4,91–30,00	11,149 $\pm$ 9,619 (13) $p=0,288768$ 7,07 [4,14; 20,00] 1,77–30,00	9,594 $\pm$ 5,610 (8) $p=0,827116$ 8,285 [4,455; 14,25] 3,14–19,63

Примечание: в группе с раком мочевого пузыря представлены данные как по всем больным, у которых был произведен замер размеров опухоли (n=21), так и тех, у которых определялось содержание моноаминов (n=11)

Авторами были сопоставлены размеры опухолей (в том числе суммарные при многофокусных и множественных опухолях) у больных РМП на фоне СД и без данной сопутствующей патологии. В контрольной группе проанализировали данные по опухолевому росту у 21 пациента (13 мужчин и 8 женщин). Из таблицы 5 видно, что в группе без СД показатели были выше как при анализе без учета пола, так и отдельно для мужчин и женщин. Однако из-за очень сильного разброса данных статистически значимых отличий выявить не удалось. В то же время значение медианы в группе больных РМП было выше в 2,3 раза, чем в группе РМП+СД как при сопоставлении больных обоего пола, так и только мужчин. Значение нижнего квартиля (Q25) было выше по всем больным РМП без СД в 2,3 раза, верхнего квартиля (Q75) в 1,9 раза, а у мужчин превышение составляло 3,0 раза и 2,5 раза соответственно. При учете только тех больных РМП, которые вошли в данное исследование по оценке содержания моноаминов, средние размеры опухоли оказались статистически значимо выше в 2,15 раз ($p=0,024$), по сравнению с больными группы РМП+СД.

Можно предположить, что при наличии сопутствующей патологии опухолевая прогрессия несколько замедляется в связи с конкурирующим системным влиянием патологической доминанты, соответствующей сахарному диабету. Учение о патологической доминанте было разработано Г.Н. Крыжановским [15].

Обсуждение

Выявлено резкое снижение НА в крови больных РМП относительно группы доноров, при отсутствии статистически значимых изменений в содержании ДА и СР как при наличии СД, так и без него. Анализ данных литературы показал определенную противоречивость результатов исследования уровня НА в плазме крови онкологических больных. При этом около 20% всех ложноположительных результатов приходится на лекарственное вмешательство, в первую очередь прием препа-

ратов, блокирующих обратный захват НА, таких как трициклические антидепрессанты, которые особенно способствуют повышению содержания НА в плазме крови и моче [16]. R. Schurfeld и соавт. подчеркивают необходимость обращать внимание на лекарства, которые получают больные, и их клиническое состояние при интерпретации положительных результатов тестов на содержание в плазме метанефринов (норадреналина) и метокситирамина, как маркера феохромоцитомы.

В экспериментальных исследованиях было показано, что падение содержания НА в 1,6–3,8 раз в ткани саркомы 45 в процессе ее роста происходило при разных способах перевивки крысам этого штамма опухоли [17]. Кроме того, у крыс-опухоленосителей отмечено уменьшение содержания НА и ДА в легких и тимусе [18]. Максимальное снижение содержания катехоламинов в тканях крыс было также показано на 5-й неделе развития злокачественного процесса, в период, предшествующий появлению метастазов в печени, при экспериментальной перевивке им саркомы 45 или мышью меланомы B16/F10 [19]. Снижение уровня, как НА, так и ДА в коре головного мозга мышей наблюдалось при карциноме Льюиса, меланоме B16/F10 и их сочетанном росте [20]. Таким образом, данные экспериментальных исследований подтверждают возможность снижения уровня НА при злокачественном росте, что и было продемонстрировано авторами в крови больных РМП.

Поскольку НА относится к стресс-реализующим компонентам, а ДА и СР — к стресс-лимитирующим, их соотношение в крови или тканях может характеризовать уровень «стрессогенности» отдельных тканей, в том числе опухоли, и организма в целом [19].

Среди возможных механизмов взаимосвязи увеличения заболеваемости раком и наличием СД называют развитие окислительного стресса, например, при раке щитовидной железы [8].

Следует отметить, что по данным для 2-х больных с высокими значениями

коэффициентов НА/ДА и НА/СР в ткани опухоли уровень СР оказался ниже, чем у остальных больных группы РМП+СД. У этих больных диагностирована гипертоническая болезнь, СД2, уровень глюкозы в крови 7–7,7, индекс массы тела >30; у одного из них (курящего 40 лет) — хронический бронхит курильщика, и многократно увеличенный уровень инсулина в крови — 173,7 (у остальных больных от 3,7 до 52,2). Увеличение соотношения стресс-реализующего НА к стресс-лимитирующим ДА и СР позволяет предположить развитие окислительного стресса у этих больных.

В последние годы большое значение придается роли моноаминоксидаз как основному продуценту перекиси водорода (H_2O_2), участвующей в интенсификации свободнорадикальных процессов и развитии окислительного стресса [21]. Недавние исследования выявили эту новую роль MAO при некоторых типах рака, таких как глиобластома и рак простаты, при которых была обнаружена сверхэкспрессия семейства этих ферментов [22]. Продемонстрирована ключевая роль MAO A в развитии, росте, метастазировании и терапевтической резистентности многих злокачественных новообразований, включая рак предстательной железы, лимфому и глиому [23]. Однако по данным, полученным в наших исследованиях, в крови больных РМП 5-ОИУК/СР значимо не отличалось от его величины у доноров, что косвенно свидетельствует об отсутствии активации MAO в крови при РМП. При этом в ткани самой опухоли у больных с СД индекс 5-ОИУК/СР был резко снижен относительно его величины в опухоли больных РМЖ без СД за счет 2-кратного падения продукта моноаминоксидазной реакции при одинаковом содержании СР в ткани опухоли вне зависимости от наличия у больных сопутствующей патологии.

Проведенное у тех же больных РМП изучение уровня моноаминов в моче выявило повышение содержания СР и -ОИУК, в 1,5 раза более выраженное при наличии СД [24]. При этом индекс 5-ОИУК/СР был значимо выше, чем у доно-

ров, в 1,5 раза в обеих группах больных РМП, что предполагает интенсификацию моноаминоксидаз-зависимого пути усиления свободнорадикального окисления.

У пациентов с СД2 (без онкологических заболеваний) наблюдалось почти 2-кратное в крови (см. табл. 2) и 3-кратное в моче [24] повышение индекса 5-ОИУК/СР, указывающее на возможную роль активации MAO в генерации H_2O_2 и развитие MAO-зависимого окислительного стресса при СД. По данным литературы, экспрессия и активность MAO-A и MAO-B были выше в миокарде предсердий пациентов с СД2 [25]. Постулируется важная связь между активностью MAO и транскриптомными изменениями при диабетической кардиомиопатии. На экспериментальной модели СД у мышей описано подмножество микроРНК, экспрессия которых напрямую регулируется MAO [26].

Заключение

Для большинства больных раком мочевого пузыря было характерно снижение содержания норадреналина в плазме крови в среднем в 3,7 раза по сравнению с донорами. Хотя средние значения индекса норадреналина к дофамину в крови при раке мочевого пузыря были ниже, чем у доноров, у больных раком мочевого пузыря на фоне сахарного диабета 2 типа выявлены несколько большие значения соотношения стресс-реализующего норадреналина к стресс-лимитирующим дофамину и серотонину, чем при раке мочевого пузыря без сахарного диабета. Особенно высоким этот индекс был у больных с дополнительной сопутствующей патологией (ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью III стадии). Направленность изменения соотношения моноаминов и продуктов их метаболизма указывает на развитие окислительного стресса у неонкологических пациентов с сахарным диабетом, проявления которого, по-видимому, имеют место и у больных раком мочевого пузыря при наличии у них диабетической патологии. При этом в ткани самой опухоли, рост которой происходил на фоне сахарного

диабета, наблюдался более низкий уровень норадреналина и в 2,5 раза сниженное содержание продукта деградации серотонина по сравнению с опухолью у больных без сахарного диабета. Отмечена тенденция к меньшим размерам опухолей у больных с сахарным диабетом, особенно у мужчин, что согласуется с представлениями о патологической доминанте. Полученные дан-

ные позволяют предполагать участие моноаминов, изменения их соотношения и метаболизма в реализации влияния сахарного диабета на течение злокачественного заболевания. Более высокий стрессовый потенциал у больных раком мочевого пузыря на фоне сахарного диабета 2 типа, возможно, требует подбора им дополнительной терапии.

Список литературы | References

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1): 15. doi: 10.3390/medsci8010015 EDN: GVPZYC
2. Gill E, Perks CM. Mini-Review: Current bladder cancer treatment-the need for improvement. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1557. doi: 10.3390/ijms25031557 EDN: HPALVY
3. Pulatova AA, Dimitriadi SN, Kutilin DS, et al. Clinical and morphological features of bladder cancer course in HPV-infected patients. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(3):12–19. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-3-2 EDN: ZECLWT
4. Ahmadinezhad M, Arshadi M, Hesari E, et al. The relationship between metabolic syndrome and its components with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Epidemiol Health*. 2022;44:e2022050. doi: 10.4178/epih.e2022050 EDN: HKRKWS
5. Gill E, Sandhu G, Ward DG, et al. The Sirenic Links between Diabetes, Obesity, and Bladder Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11150. doi: 10.3390/ijms222011150 EDN: BXVDJI
6. Huang W-L, Huang K-H, Huang C-Y, et al. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: a retrospective study. *BMC Urol*. 2020;20(1):117. doi: 10.1186/s12894-020-00684-5 EDN: AVWXZH
7. Guo J, Liu C, Pan J, Yang J. Relationship between diabetes and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;187:109866. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109866 EDN: ZUHERI
8. Wu R, Zhang J, Zou G, et al. Diabetes Mellitus and Thyroid Cancers: Risky Correlation, Underlying Mechanisms and Clinical Prevention. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:809–823. doi: 10.2147/dmso.s450321 EDN: NNDUBS
9. Li Y, Hendryx MS, Xun P, et al. The association between type 2 diabetes mellitus and bladder cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2020;31(5):503–510. doi: 10.1007/s10552-020-01294-0 EDN: RAOFIE
10. Sarkar C, Chakroborty D, Basu S. Neurotransmitters as regulators of tumor angiogenesis and immunity: the role of catecholamines. *J Neuro-immune Pharmacol*. 2013;8(1):7–14. doi: 10.1007/s11481-012-9395-7 EDN: TSVBRP
11. Jiang S-H, Hu L-P, Wang X, et al. Neurotransmitters: emerging targets in cancer. *Oncogene*. 2020; 39(3):503–515. doi: 10.1038/s41388-019-1006-0 EDN: QUNPYE
12. Saklakova OA, Maksimenya MV, Fefelova EV, et al. Changes in the level of some tryptophan metabolites in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic retinopathy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):135–139. doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-1-135-139 EDN: BHCQXQ
13. Perić M, Horvatiček M, Tandl V, et al. Glucose, Insulin and Oxygen Modulate Expression of Serotonin-Regulating Genes in Human First-Trimester Trophoblast Cell Line ACH-3P. *Biomedicines*. 2023; 11(6):1619. doi: 10.3390/biomedicines11061619 EDN: FZOFJS
14. França DCH, Honorio-França AC, Silva KMR, et al.; The Diamater Study Group. Serotonin and Interleukin 10 Can Influence the Blood and Urine Viscosity in Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy-Specific Urinary Incontinence. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17125. doi: 10.3390/ijms242417125 EDN: JWGPUB
15. Kryzhanovskiy GN. *Osnovy obshchey patofiziologii*. Moscow: Medical Information Agency; 2011. (In Russ.) EDN: RUQRUJ
16. Schürfeld R, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. False-positive results for pheochromocytoma associated with norepinephrine reuptake blockade. *Endocr Relat Cancer*. 2023;31(1):e230063. doi: 10.1530/erc-23-0063 EDN: QXIYXA
17. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Kolesnikov EN, et al. The role of biogenic amines in metastatic process in experiment. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(4):388. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21138>. Accessed: 30.08.2024. (In Russ.) EDN: UDWZIV
18. Kaplieva IV. Nekotorye aminergicheskie mehanizmy realizacii protivopuholevoj aktivnosti ciklofosfana pri razlichnyh sposobah jeksperimental'noj himioterapii [dissertation]. Rostov-on-Don; 2008. (In Russ.)
19. Kaplieva IV. Patogeneticheskie aspekty metastaticheskogo porazheniya pecheni (eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. Rostov-on-Don; 2019. (In Russ.)

20. Frantsiyants EM, Goroshinskaya IA, Kaplieva IV, et al. Dopamine and norepinephrine content in the cerebral cortex of BALB/c Nude mice with multiple primary malignant tumours. *Ul'yanovskiy Med-ikobiologicheskii Zhurnal*. 2024;(1):184–196. (In Russ.) doi: 10.34014/2227-1848-2024-1-184-196 EDN: MOGEYY
21. Resta J, Santin Y, Roumigué M, et al. Monoamine Oxidase Inhibitors Prevent Glucose-Dependent Energy Production, Proliferation and Migration of Bladder Carcinoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11747. doi: 10.3390/ijms231911747 EDN: FFXIUT
22. Nordio G, Piazzola F, Cozza G, et al. From Monoamine Oxidase Inhibition to Antiproliferative Activity: New Biological Perspectives for Polyamine Analogs. *Molecules*. 2023;28(17):6329. doi: 10.3390/molecules28176329 EDN: TSRWCE
23. Wu BJ, Shih JC. *In Vitro* and *In Vivo* Assays Characterizing MAO A Function in Cancers. *Methods Mol Biol*. 2023;2558:171–182. doi: 10.1007/978-1-0716-2643-6_13
24. Goroshinskaya IA, Kaplieva IV, Ataeva EM, et al. Content of dopamine, noradrenaline, serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid in the urine of patients with bladder cancer depending on the presence of diabetes mellitus. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(4):20. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33559>. Accessed: 30.08.2024. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.33559 EDN: SVCYUU
25. Nelson M-AM, Efir JT, Kew KA, et al. Enhanced catecholamine flux and impaired carbonyl metabolism disrupt cardiac mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetes patients. *Antioxid Redox Signal*. 2021;35(4):235–251. doi: 10.1089/ars.2020.8122 EDN: JFOSYS
26. Cagnin S, Brugnaro M, Millino C, et al. Monoamine Oxidase-Dependent Pro-Survival Signaling in Diabetic Hearts is Mediated by miRNAs. *Cells*. 2022;11(17):2697. doi: 10.3390/cells11172697 EDN: EZXXSF

Дополнительная информация

Этическая экспертиза. Использованы данные пациентов в соответствии с письменным информированным согласием.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рецензирование. В рецензировании участвовали два рецензента и член редакционной коллегии издания.

Об авторах:

Атаева Елена Муратовна, очный аспирант;
ORCID: 0009-0007-2642-6295;
e-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru

✉ **Горошинская Ирина Александровна**, д-р биол. наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей;
eLibrary SPIN: 9070-4855;
ORCID: 0000-0001-6265-8500;
e-mail: iagor17@mail.ru

Каплиева Ирина Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей;
eLibrary SPIN: 5047-1541;
ORCID: 0000-0002-3972-2452;
e-mail: kaplirina@yandex.ru

Трепитакки Лидия Константиновна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей;
eLibrary SPIN: 2052-1248;
ORCID: 0000-0002-9749-2747;
e-mail: legolab69@yandex.ru

Петрова Юлия Александровна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей;
eLibrary SPIN: 2168-8737;
ORCID: 0000-0002-2674-9832;
e-mail: flora-73@yandex.ru

Ethics approval. The data is used in accordance with the informed consent of patients.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating this work.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Peer-review. Two reviewers and a member of the editorial board participated in the review.

Authors' Info:

Elena M. Ataeva, Full-time Post-Graduate Student;
ORCID: 0009-0007-2642-6295;
e-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru

✉ **Irina A. Goroshinskaya**, Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumours;
eLibrary SPIN: 9070-4855;
ORCID: 0000-0001-6265-8500;
e-mail: iagor17@mail.ru

Irina V. Kaplieva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumours;
eLibrary SPIN: 5047-1541;
ORCID: 0000-0002-3972-2452;
e-mail: kaplirina@yandex.ru

Lidiya K. Trepitaki, Cand. Sci. (Biology), Researcher of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumours;
eLibrary SPIN: 2052-1248;
ORCID: 0000-0002-9749-2747;
e-mail: legolab69@yandex.ru

Yuliya A. Petrova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumours;
eLibrary SPIN: 2168-8737;
ORCID: 0000-0002-2674-9832;
e-mail: flora-73@yandex.ru

Качесова Полина Сергеевна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей;
eLibrary SPIN: 5784-0475;
ORCID: 0000-0001-6928-5014;
e-mail: vnp.kachesova@gmail.com

Шевченко Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением онкоурологии;
eLibrary SPIN: 2748-2638;
ORCID: 0000-0002-9468-134X;
e-mail: alexshew@mail.ru

Швырёв Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкоурологии;
eLibrary SPIN: 7496-4043;
ORCID: 0000-0002-4012-4257;
e-mail: dima2410@bk.ru

Вклад авторов:

Атаева Е.М. — сбор материала, сбор данных по больным.
Горошинская И.А. — анализ и интерпретация результатов, написание текста.
Каплиева И.В. — концепция исследования, анализ данных, редактирование.
Трепитаки Л.К. — составление рядов для анализа данных.
Петрова Ю.А. — определение содержания дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты методом иммуноферментного анализа.
Качесова П.С. — подбор литературы, анализ данных по больным.
Шевченко А.Н. — диагностика, лечение больных, научное консультирование.
Швырёв Д.А. — лечение больных, анализ клиники течения заболевания.
Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Polina S. Kachesova, Researcher of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumours;
eLibrary SPIN: 5784-0475;
ORCID: 0000-0001-6928-5014;
e-mail: vnp.kachesova@gmail.com

Aleksey N. Shevchenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Oncourology Department;
eLibrary SPIN: 2748-2638;
ORCID: 0000-0002-9468-134X;
e-mail: alexshew@mail.ru

Dmitriy A. Shvyrev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Oncologist of the Oncourology Department;
eLibrary SPIN: 7496-4043;
ORCID: 0000-0002-4012-4257;
e-mail: dima2410@bk.ru

Author contributions:

Ataeva E.M. — collection of material, collection of patient data.
Goroshinskaya I.A. — analysis and interpretation of results, writing the text.
Kaplieva I.V. — concept of the study, analysis of data, editing.
Trepitaki L.K. — compiling series for data analysis.
Petrova Yu.A. — determination of dopamine, norepinephrine, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by enzyme immunoassay.
Kachesova P.S. — selection of literature, analysis of patient data.
Shevchenko A.N. — diagnostics, treatment of patients, scientific advice.
Shvyrev D.A. — treatment of patients, analysis of the clinical course of disease.
All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.