



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ДОКСОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИДА В КОМБИНАЦИИ С ЦИКЛОФОСФАНОМ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л. А. Балыкова¹, В. И. Инчина¹, Т. В. Тарасова^{1✉}, Л. М. Мосина¹, Е. Н. Гвоздикова², Д. А. Хайдар², Г. И. Мяндина², С. М. Рыжакин², И. В. Саушев¹

1. МГУ им. Н. П. Огарёва, г. Саранск, Российская Федерация

2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ 9023060@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить противоопухолевую эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены беспородные белые крысы ($n = 30$). Всем животным была создана модель канцерогенеза (опухоль Walker 256). Затем мы разделили этих крыс на 3 равные группы: 1 группа контрольная ($n = 10$) – животные находились под наблюдением без лечения; 2 группа ($n = 10$) – животные получали неоадьювантную терапию: липосомальный доксорубин гидрохлорид + циклофосфан; 3 группа ($n = 10$) – животные получали неоадьювантную терапию доксорубином гидрохлоридом (нелипосомальный) и циклофосфан. Животные второй и третьей групп получали два цикла неоадьювантной терапии. Все животные находились под наблюдением 1,5 мес. Эффективность противоопухолевой терапии мы оценивали путем измерения размера опухолей, динамики их регресса, подсчета количества метастазов в легких. Токсические эффекты доксорубина гидрохлорида мы оценивали по показателям крови: уровень тромбоцитов и лимфоцитов.

Результаты. Мы зафиксировали достоверное торможение роста опухолевых узлов во второй группе крыс на 25 день от начала эксперимента по сравнению с первой и третьей группами: 36004,7, 86112,1 и 38962,4 мм³ соответственно. Так же мы отметили к концу 3 недели эксперимента во 2 и 3 группах животных формирование тенденции регресса опухолей, которая надежно сохранялась до окончания наблюдения. На момент окончания эксперимента количество метастазов в первой группе животных было в 3 раза больше, в третьей группе – в почти в 1,5 раза больше по сравнению со второй ($p < 0,05$).

Заключение. Лечение опухоли Walker 256 липосомальным доксорубином показала лучшую эффективность и безопасность в сравнении с нелипосомальным доксорубином. Объем опухоли становится меньше на фоне неоадьювантной химиотерапии липосомальным доксорубином гидрохлоридом по сравнению с его нелипосомальной формой, при этом не наблюдается выраженного снижения тромбоцитов и лимфоцитов. Так же мы зафиксировали достоверно меньшее количество метастазов в легкие у животных второй группы по сравнению с другими группами.

Ключевые слова:

доксорубин гидрохлорид, липосомы, опухоль Walker 256, метастазы, химиотерапия, рак молочной железы, циклофосфан, эксперимент

Для корреспонденции:

Тарасова Татьяна Викторовна – д.б.н., профессор кафедры психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация.

Адрес: 430005, Российская Федерация, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: 9023060@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>

SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Гвоздикова Е. Н., Хайдар Д. А., Мяндина Г. И., Рыжакин С. М., Саушев И. В. Эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы в эксперименте. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 23-32. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>.

Статья поступила в редакцию 06.09.2021; одобрена после рецензирования 22.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Гвоздикова Е. Н., Хайдар Д. А., Мяндина Г. И., Рыжакин С. М., Саушев И. В., 2021

THE EFFECTIVENESS OF LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE IN COMBINATION WITH CYCLOPHOSPHAN IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER IN AN EXPERIMENT

L. A. Balykova¹, V. I. Inchina¹, T. V. Tarasova^{1✉}, L. M. Mosina¹, E. N. Gvozdikova², D. A. Khaydar², G. I. Myandina², S. M. Ryzhakin², I. V. Saushev¹

1. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ 9023060@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the antitumor efficacy of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with tamoxifen in the treatment of breast cancer.

Materials and methods. The study included mongrel white rats ($n = 30$). A model of carcinogenesis (Walker 256 tumors) was created for all animals. Then we divided these rats into 3 equal groups: 1 control group ($n = 10$) – animals were monitored without treatment; 2 group ($n = 10$) – animals received neoadjuvant therapy: liposomal doxorubicin hydrochloride + cyclophosphan; 3 group ($n = 10$) – animals received neoadjuvant therapy with doxorubicin hydrochloride (non-liposomal) and cyclophosphan. Animals of the second and third groups received two cycles of neoadjuvant therapy. All animals were monitored for 1.5 months. We evaluated the effectiveness of antitumor therapy by measuring the size of tumors, the dynamics of their regression, and counting the number of metastases in the lungs. The toxic effects of doxorubicin hydrochloride were assessed by blood parameters: platelet and lymphocyte levels.

Results. We recorded a significant inhibition of the growth of tumor nodes in the second group of rats on the 25th day from the start of the experiment compared with the first and third groups: 36004.7, 86112.1 and 38962.4 mm³, respectively. By the end of the 3rd week of the experiment, we also noted the formation of a tumor regression trend in the 2nd and 3rd groups of animals, which was reliably maintained until the end of the observation. At the end of the experiment, the number of metastases in the first group of animals was 3 times more, in the third group almost 1.5 times more than in the second ($p < 0.05$)

Conclusion. The treatment of Walker 256 tumor with liposomal doxorubicin showed better efficacy and safety in comparison with non-liposomal doxorubicin. The tumor volume becomes smaller against the background of neoadjuvant chemotherapy with liposomal doxorubicin hydrochloride compared with its non-liposomal form, while there is no pronounced decrease in platelets and lymphocytes. We also recorded a significantly lower number of lung metastases in animals of the second group compared to other groups.

Keywords:

doxorubicin hydrochloride, liposomes, Walker 256 tumor, metastases, chemotherapy, breast cancer, cyclophosphan, experiment

For correspondence:

Tatiana V. Tarasova – Dr. Sci. (Biol.), Professor at the Psychology Department Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.

Address: 68 Bolshevistskaya Str., Saransk 430005, Russian Federation

E-mail: 9023060@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>

SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Balykova L. A., Inchina V. I., Tarasova T. V., Mosina L. M., Gvozdikova E. N., Khaydar D. A., Myandina G. I., Ryzhakin S. M., Saushev I. V. The effectiveness of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with cyclophosphan in the treatment of breast cancer in an experiment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 23–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>.

The article was submitted 06.09.2021; approved after reviewing 22.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие рак молочной железы (РМЖ) прочно занимает первое место в структуре онкологических заболеваний у женщин [1–5]. Ежегодно в мире регистрируется 1,3 млн. женщин с впервые выявленным РМЖ, и около полумиллиона пациенток умирают от этого заболевания [6].

Современные методы лечения РМЖ часто сочетают в себе несколько направлений: хирургия, лучевая терапия, иммунотерапия, гормонотерапия и химиотерапия. Приоритет методики лечения РМЖ зависит от типа и стадии опухоли конкретной пациентки. Химиотерапия активно используется до или после операции, или на поздних стадиях заболевания. В схемы химиотерапии включены несколько групп препаратов: антрациклины (например, доксорубин), таксаны (например, паклитаксел), 5-фторурацил и/или циклофосфамид [7].

Применяя химиотерапию, специалисты стремятся достичь несколько целей: уменьшение объема первичной опухоли; уменьшение размеров и количества пораженных лимфатических узлов; элиминация отдаленных микрометастазов и т.д. Все вышеперечисленные препараты демонстрируют высокую противоопухолевую эффективность. Однако, их использование часто сопровождается высокой токсичностью, что ограничивает их клиническое применение. Альтернативной стратегией обеспечения безопасности и избирательного воздействия препарата на опухолевые клетки является создание новых лекарственных веществ с помощью нанотехнологий, например, липосомальных форм химиопрепаратов. Целевые липосомы разработаны и используются для доставки лекарственных средств в опухоль или в окружающие опухоль ткани с минимальным неспецифическим распределением в нормальных тканях и органах [8].

В настоящее время липосомальный доксорубин гидрохлорид одобрен для лечения саркомы Капоши, связанной со СПИДом; рака яичников (после неудовлетворительных результатов лечения препаратами на основе платины) и множественной миеломы (в комбинации с бортезомибом) [9, 10]. Кроме того, было продемонстрировано успешное использование липосомального доксорубина гидрохлорида при распространенном, метастатическом и рецидивирующем раке молочной железы [11]. Появились единичные сообщения об использовании липосомального доксорубина гидрохлорида в неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного РМЖ [12]. Так же липосомальный доксорубин гидрохлорид используется в адьювантной химиотерапии РМЖ, однако, его точная терапевтическая

эффективность и побочные эффекты не были доказаны [13].

Цель исследования: оценить противоопухолевую эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 60 нелинейных белых крысах массой 200–250 г, которые содержались в виварии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия. Все манипуляции с животными мы проводили в соответствии с этическими требованиями и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных. Все вмешательства, вызывающие боль у животных, мы проводили под наркозом.

Сначала была создана модель опухоли у животных путем инъекции в заднюю правую лапу 1,2 мл суспензии, которая содержит 2 опухолевых штамма (солидный штамм опухоли Walker 256 и штамм солидной перевиваемой опухоли). Все животные ежедневно осматривались. Опухолевая модель была сформирована на 5 день от начала эксперимента. Все контрольные измерения у животных мы производили через пять дней. Распределение животных на группы представлено в таблице ниже (табл. 1).

Эффективность противоопухолевой терапии мы оценивали путем измерения размера опухолей, динамики их регресса. Так же мы проводили подсчет количества метастазов в легких у 10 крыс в каждой группе животных на 25-й день и после завершения эксперимента на 45 день. Токсические эффекты доксорубина гидрохлорида мы оценивали по показателям крови: количество тромбоцитов и доля лимфоцитов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Описательная статистика данных проводилась с расчетом средних значений и среднеквадратичных отклонений $M \pm \sigma$. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше наблюдение показало стабильный рост опухоли на протяжении всего эксперимента в контрольной группе животных (рис. 1). Мы зафиксировали достоверное торможение роста опухолевых узлов во второй группе крыс на 15 день от начала эксперимента, объем которых составил $31\,076,16 \pm 23,2 \text{ мм}^3$ (рис.1). Данные показатели были меньше по сравне-

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных на группы
Table 1. Distribution of experimental animals into groups

Группа наблюдения / Group of monitoring	Количество экспериментальных животных в группе / The number of experimental animals	Характеристика группы / Group characteristics
1	$n = 20$	Животные не получали никакой терапии и находились под наблюдением / The animals didn't receive any therapy and underwent monitoring
2	$n = 20$	Животные получали неoadъювантную терапию комбинацией препаратов: циклофосфан (100 мг/кг) + липосомальный доксорубин гидрохлорид (5 мг/кг/мл) внутривенно двукратно на 5-й и на 26-й дни после перевивки опухоли / The animals received neoadjuvant therapy with a combination of drugs: cyclophosphane (100 mg/kg) + liposomal doxorubicin hydrochloride (5 mg/kg/ml) intravenously twice on the 5th and 26th days after tumor transplantation
3	$n = 20$	Животные получали неoadъювантную терапию комбинацией препаратов: циклофосфан (100 мг/кг) + доксорубин гидрохлорид (нелипосомальный) в дозе 5 мг/кг/мл внутривенно двукратно на 5-й и на 26-й дни после перевивки опухоли / The animals received neoadjuvant therapy with a combination of drugs: cyclophosphane (100 mg/kg) + doxorubicin hydrochloride (non-liposomal) at a dose of 5 mg/kg/ml intravenously twice on the 5th and 26th days after tumor transplantation

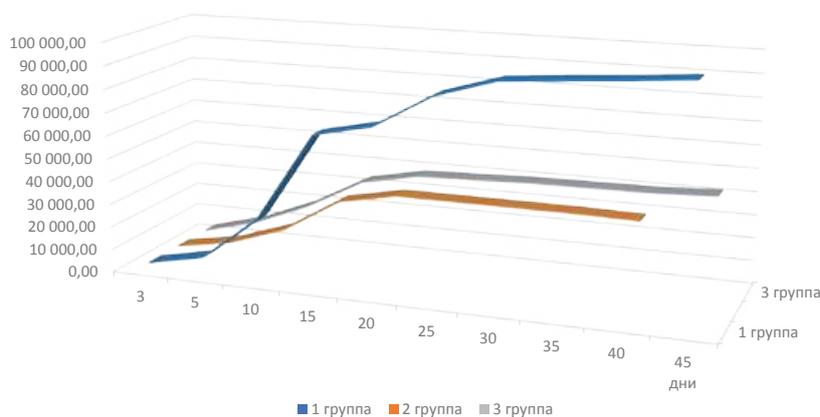


Рис. 1. Динамика роста опухоли (мм³) в зависимости от вида и длительности получаемой неoadъювантной комбинированной терапии.

Fig. 1. Dynamics of tumor growth (mm³) depending on the type and duration of received neoadjuvant combination therapy.

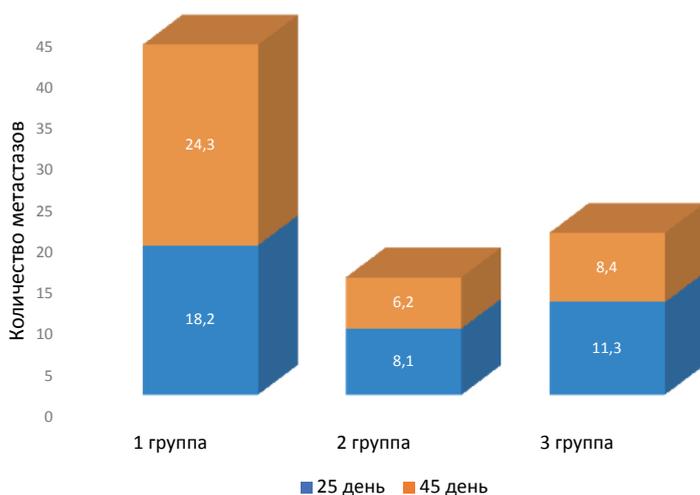


Рис. 2. Количество метастазов в исследуемых группах животных на 25-й и 45-й дни исследования.

Fig. 2. The number of metastases in the studied groups of animals on the 25th and 45th days of the study.

нию с первой группой животных почти в два раза по сравнению ($p < 0,05$).

Во второй и третьей группах крыс, получавших неoadъювантную терапию, через две недели мы зафиксировали снижение активного роста опухоли (в большей степени у крыс, получавших липосомальный доксорубин гидрохлорид + циклофосфан), чего не наблюдалось в первой группе. К концу 3 недели эксперимента во 2 и 3 группах животных сформировалась тенденция регресса роста опухоли, которая надежно сохранялась до окончания наблюдения (рис. 1). У крыс 2 группы, получавших липосомальный доксорубин гидрохлорид в комбинации с циклофосфаном, объем опухолей был наименьший на момент окончания эксперимента и составил $35\,132,01 \pm 18,7$ мм³ (рис. 1). Этот показатель был ниже в 2,5 раза по сравнению с первой группой животных ($p < 0,001$) и в 1,2 раза меньше в сравнении с третьей группой крыс ($p > 0,05$).

Отсутствие летальных исходов среди животных второй группы является показателем преимущества комбинированной неoadъювантной терапии с липосомальным доксорубином гидрохлорида. В контрольной группе крыс летальных случаев было 20 %, а в третьей группе (лечение нелипосомальным доксорубином гидрохлорида) – 40 % ($p < 0,05$). Мы зафиксировали достоверную разницу количества метастазов в легких между группами на всех этапах лечения. На 25 день меньшее количество метастазов в легкие было у крыс второй группы ($8,1 \pm 1,6$), у крыс

первой группы количество метастазов было в 2,2 раза больше, а в третьей группе – больше на 1/3 ($p < 0,05$) (рис. 2). К окончанию эксперимента прирост количества метастазов достоверно во второй и третьей группах не отличался ($p > 0,05$). Наибольшее увеличение количества метастазов в легких (на 25,2 %), было в первой группе животных, что достоверно отличалось от второй и третьей группы ($p < 0,05$).

Мы оценивали токсические влияния неoadъювантной химиотерапии по показателям крови у животных. Показатели лимфоцитов и тромбоцитов в динамике у исследуемых крыс представлено в таблицах 2, 3. На момент окончания эксперимента уровень лимфоцитов снизился на 11,9 % ($p > 0,05$) в первой группе, на 9,2 % во второй группе ($p > 0,05$), на 23,5 % в третьей группе ($p < 0,01$).

Мы зафиксировали отрицательную динамику изменения количества тромбоцитов к 45 дню эксперимента во всех группах наблюдения: в первой группе – на 12,9 % ($p < 0,05$), во второй группе – на 7,8 % ($p > 0,05$), в третьей группе – на 24,7 % ($p < 0,01$). Достоверные различия уровня лимфоцитов и тромбоцитов в крови у животных второй и третьей групп можно объяснить снижением токсичности доксорубина гидрохлорида, содержащего липосомы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Химиотерапия на основе доксорубина является одной из наиболее эффективных видов лечения

Таблица 2. Динамические показатели лимфоцитов (%) в крови у исследуемых животных
Table 2. Dynamical features of lymphocytes (%) in the blood of the studied animals

Дни / Days	Группы / Groups		
	1 группа / 1 st group	2 группа / 2 nd group	3 группа / 3 rd group
На 25 день / On the 25 th day	38,7 ± 5,4	35,9 ± 4,9	32,4 ± 4,6
На 45 день / On the 45 th day	34,1 ± 4,6	33,1 ± 5,1	24,8 ± 5,7
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	< 0,01

Таблица 3. Динамические показатели количества тромбоцитов ($\times 10^9$ /л) у исследуемых животных
Table 3. Dynamic indicators of platelet count ($\times 10^9$ /l) in the studied animals

Дни / Days	Группы / Groups		
	1 группа / 1 st group	2 группа / 2 nd group	3 группа / 3 rd group
На 25 день / On the 25 th day	587,9 ± 21,4	576,1 ± 16,7	502,5 ± 22,6
На 45 день / On the 45 th day	512,4 ± 18,3	531,2 ± 18,8	378,8 ± 21,9
<i>p</i>	< 0,05*	> 0,05*	< 0,01*

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами.
Notes: * – $p < 0,05$ comparing differences between the groups.

РМЖ [11]. Однако, явные цитостатические преимущества доксорубина гидрохлорида ограничены токсичностью препарата, особенно риском развития осложнений со стороны сердца и печени [14–16]. Доксорубин угнетает активность митохондрий, ингибирует топоизомеразу II и синтез нуклеиновых кислот [17]. В результате этого прекращается пролиферация раковых клеток, но и проявляется кардиотоксичный эффект. Доказано, что дисфункция левого желудочка и клинически выраженная сердечная недостаточность возникают у 9 % пациентов, получавших доксорубин, что ограничивает широкое применение этого препарата [18].

Ранее исследователи пытались снизить токсичность доксорубина путем изменения его дозировки, что отражалось на снижении эффективности лечения РМЖ. В настоящее время появилась возможность использовать модифицированный липосомальный доксорубин гидрохлорид, чтобы улучшить противоопухолевую эффективность препарата и снизить его кардиотоксичность [19]. Липосомальный доксорубин гидрохлорид содержит гидрофильные полимеры метоксиполиэтиленгликоля (липосомы) в отличие от нелипосомального доксорубина гидрохлорида [20]. Липосомы представляют собой двухслойные фосфолипидные везикулы с водной сердцевиной, которые могут покрывать как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства. Фактически, липосомы могут удерживать лекарственные препараты до тех пор, пока они не будут разрушены, что указывает на то, что они могут способствовать замедленному высвобождению препарата. Кроме того, они накапливаются непосредственно в злокачественных клетках, тем самым повышая селективность противоопухолевых препаратов, что приводит к снижению их токсичности [17]. Также с помощью липосом формируется защита молекулы доксорубина гидрохлорида от реакции фагоцитарной системы хозяина, что позволяет удлинить время циркуляции цитостатического вещества в кровотоке и обеспечить его более высокую концентрацию в опухоли. Shafei A. et al. утверждают, что липосомальный доксорубин гидрохлорид вызывает менее выраженную миелосупрессию, кардиотоксичность и алопецию по сравнению с нелипосомальным доксорубином [21]. Позже, Franco Y. L. et al. подтвердили, что у липосомального доксорубина гидрохлорида низкая кардиотоксичность, что позволяет использовать этот препарат у пациентов преклонного возраста [22]. Установлено, что независимо от анамнеза, более низкий риск развития сердечной недостаточности наблюдался у пациентов, получавших кумулятивную дозу липосомального доксорубина $> 300 \text{ мг/м}^2$ (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,04–0,54) [23].

Dong M. J. и соавт. оценивали токсичность и эффективность неoadъювантной химиотерапии липосомального доксорубина гидрохлорида ($n = 43$) и доксорубина без липосом ($n = 86$) в лечении инвазивного рака молочной железы [12]. Исследователи не зафиксировали достоверных различий между группами пациентов по противоопухолевой эффективности препаратов: 76,7 % против 75,6 % ($p > 0,05$). Однако, в группе пациенток, получавших липосомальный доксорубин гидрохлорид, была более низкая частота токсических явлений: нейтропения 3 и 4 степени – 30,2 % против 60,5 % в контрольной группе; рвота – 7,0 % против 28,0 %; алопеция 3 и 4 степени – 9,3 % против 43,0 % ($p < 0,01$). Также была отмечена низкая кардиотоксичность у пациенток, получавших липосомальный доксорубин гидрохлорид. Так, у женщин первой группы исследования наблюдалась более низкая частота extrasистолии левого желудочка по сравнению с группой сравнения (7,0 % против 20,9 %, $p = 0,043$) [12]. Таким образом, авторы сделали вывод: эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в неoadъювантной химиотерапии инвазивного рака молочной железы сопоставима с нелипосомальным доксорубином. В тоже время доксорубин, защищенный липосомами, продемонстрировал достоверно меньшую токсичность.

Наше исследование показало, что в группе животных, получавших липосомальный доксорубин гидрохлорид, объем опухоли был почти в 2,5 раза меньше в сравнении с крысами контрольной группы, и в 1,2 раза меньше, чем у крыс, получавших лечение доксорубином не содержащим липосомы. Так же мы зафиксировали достоверное меньшее количество метастазов в легкие у животных второй группы почти в 3 и почти в 1,5 раза по сравнению с первой и третьей группами соответственно. На момент окончания эксперимента количество тромбоцитов и лимфоцитов было больше у второй группы, что подтверждает менее токсичное действие липосомального доксорубина гидрохлорида.

По данным Liu W. F. et al., использование липосомального доксорубина гидрохлорида может продлить период безрецидивной выживаемости у пациентов с раком молочной железы стадии I–III [6]. В свою очередь Yang et al: сравнивали безрецидивную выживаемость и токсичность у пациенток, получавших адъювантную химиотерапию липосомальным и нелипосомальным доксорубином в лечении ранней стадии (I–IIIa) РМЖ [24]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у женщин, получавших лечение липосомальным доксорубином, составила 81,3 %, против 82,3 % в группе сравнения ($p = 0,939$). Однако, наибольшее количество тяжелых,

токсичных побочных явлений наблюдалось в группе пациенток получавших лечение доксорубицином без липосом, по сравнению с основной группой наблюдения [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективной комбинацией противоопухолевых препаратов в лечении опухоли Walker 256 у белых крыс является схема, включающая липо-

сомальный доксорубин в сочетании с циклофосфаном в лечебном режиме. Объем опухоли, количество метастазов становится меньше на фоне неoadъювантной химиотерапии липосомальным доксорубицином гидрохлоридом по сравнению с его нелипосомальной формой, при этом не наблюдается выраженного снижения тромбоцитов и лимфоцитов. Таким образом, липосомальный доксорубин + циклофосфан обеспечивают высокую безопасность и эффективность в ингибировании роста опухоли.

Список источников

1. Выхристюк Ю. В., Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Карасева Н. В., Акобова Р. А. Профилактика развития рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
2. Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Снежко Т. А., Страхова Л. К., Абрамова Н. А., Кабанов С. Н. и др. Гормонположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
3. Сперанский Д. Л., Ткаченко Л. В., Вдовин С. В., Андреева М. В., Селихова М. С., Жаркин Н. А. Анализ показателей качества жизни больных раком молочной железы на этапах противоопухолевой терапии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;10(4):438–440. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10108>
4. Джубалиева С. К., Козлов Ю. П., Пугачев К. К., Хаманн Т. Л. Влияние экологических факторов на динамику показателей гормонального статуса при оценке способов выключения функции яичников у пациенток, страдающих раком молочной железы. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009;(2):55–60
5. Волкова М. С., Асташов В. В., Казаков О. В., Ларионов П. М., Чепик В. И. Исследование лимфатических узлов при экспериментальном канцерогенезе молочной железы. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011;9(1):152–158
6. Liu W, Chen W, Zhang X, Zhao P, Fan Z, Bi L, et al. Higher efficacy and reduced adverse reactions in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using pegylated liposomal doxorubicin compared with pirarubicin. Sci Rep. 2021 Jan 8;11(1):199. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80415-w>
7. Fraguas-Sanchez AI, Martín-Sabroso C, Fernández-Carballido A, Torres-Suárez AI. Current status of nanomedicine in the chemotherapy of breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2019 Oct;84(4):689–706. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03910-6>
8. Si Y, Zhang Y, Ngo HG, Guan J-S, Chen K, Wang Q, et al. Targeted Liposomal Chemotherapies to Treat Triple-Negative Breast Cancer. Cancers (Basel). 2021 Jul 26;13(15):3749. <https://doi.org/10.3390/cancers13153749>
9. Покатаев И. А., Тюляндина А. С., Читиа Л. В., Тюляндин С. А. Продолжительный эффект пегилированного липосомального доксорубина при платинорезистентном рецидиве рака яичников (клинический случай). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;11(4):81–86. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-4-81-86>
10. Бессмельцев С. С. Множественная миелома (лекция). Вестник гематологии. 2014;10(3):6–39.
11. Furedia A, Szabényi K, Tóth S, Cserepes M, Hátori L, Nagy V, et al. Pegylated liposomal formulation of doxorubicin overcomes drug resistance in a genetically engineered mouse model of breast cancer. J Control Release. 2017 Sep 10;261:287–296. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.010>
12. Dong M, Luo L, Ying X, Lu X, Shen J, Jiang Z, et al. Comparable efficacy and less toxicity of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin for neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a case-control study. Onco Targets Ther. 2018;11:4247–4252. <https://doi.org/10.2147/OTT.S162003>
13. Zhao M, Ding X-F, Shen J-Y, Zhang X-P, Ding X-W, Xu B. Use of liposomal doxorubicin for adjuvant chemotherapy of breast cancer in clinical practice. J Zhejiang Univ Sci B. 2017 Jan;18(1):15–26. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600303>
14. Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. Mol Pharmacol. 2019 Aug;96(2):219–232. <https://doi.org/10.1124/mol.119.115725>
15. Kepinska M, Kizek R, Milnerowicz H. Fullerene as a doxorubicin nanotransporter for targeted breast cancer therapy: Capillary electrophoresis analysis. Electrophoresis. 2018 Sep;39(18):2370–2379. <https://doi.org/10.1002/elps.201800148>
16. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. Breast. 2012 Apr;21(2):142–149. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.12.012>
17. Chowdhury N, Chaudhry S, Hall N, Olverson G, Zhang Q-J, Mandal T, et al. Targeted Delivery of Doxorubicin Liposomes for Her-2+ Breast Cancer Treatment. AAPS PharmSciTech. 2020 Jul 21;21(6):202. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01743-8>

18. Ghignatti PV da C, Nogueira LJ, Lehnen AM, Leguisamo NM. Cardioprotective effects of exercise training on doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis of preclinical studies. *Sci Rep.* 2021 Mar 18;11(1):6330. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83877-8>
19. Gkionis L, Campbell RA, Aojula H, Harris LK, Tirella A. Manufacturing drug co-loaded liposomal formulations targeting breast cancer: Influence of preparative method on liposomes characteristics and in vitro toxicity. *Int J Pharm.* 2020 Nov 30;590:119926. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119926>
20. Tsai I-C, Hung C-C. Efficacy Of Pegylated Liposomal Doxorubicin-based Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer: A Single Center Experience. *Clinical and Investigative Medicine.* 2021 Mar 21;44(1):7–14. <https://doi.org/10.25011/cim.v44i1.35196>
21. Shafei A, El-Bakly W, Sobhy A, Wagdy O, Reda A, Aboelenin O, et al. A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2017 Nov;95:1209–1218. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.059>
22. Franco YL, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Anticancer and cardio-protective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2018;10:131–141. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S170239>
23. Szmit S, Grela-Wojewoda A, Talerczyk M, Kufel-Grabowska J, Streb J, Smok-Kalwat J, et al. Predictors of new-onset heart failure and overall survival in metastatic breast cancer patients treated with liposomal doxorubicin. *Sci Rep.* 2020 Oct 28;10(1):18481. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75614-4>
24. Yang FO, Hsu NC, Moi S-H, Lu Y-C, Hsieh C-M, Chang K-J, et al. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy in early-stage breast cancer: a multicenter retrospective case-control study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018 Jun;14(3):198–203. <https://doi.org/10.1111/ajco.12771>

References

1. Vykhristyuk YuV, Roitberg GE, Dorosh ZhV, Karaseva NV, Akobova RA. Preventive measures against development of breast cancer. *South Russian Journal of Cancer.* 2021;2(1):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
2. Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Snezhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):46–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
3. Speransky DL, Tkachenko LV, Vdovin SV, Andreeva MV, Selikhova MS, Zharkin NA. The analyses of life quality of patients with breast cancer in case of antitumoral treatment. *Medical News of North Caucasus.* 2015;10(4):438–440. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10108>
4. Dzhubalievskaya SK, Kozlov JP, Pugachev KK, Hamann TL. Influence of ecological factors on dynamics of parameters of the hormonal status at an estimation of ways of deenergizing of function of ovaries at the patients, suffering a cancer of a mammary gland. *RUDN Journal of Medicine.* 2009;(2):55–60. (In Russ.).
5. Volkova MS, Astashov VV, Kazakov OV, Larionov PM, Chepik VI. Investigation of lymph nodes at experimental cancerogenesis of mammary gland. *Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2011;9(1):152–158. (In Russ.).
6. Liu W, Chen W, Zhang X, Zhao P, Fan Z, Bi L, et al. Higher efficacy and reduced adverse reactions in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using pegylated liposomal doxorubicin compared with pirarubicin. *Sci Rep.* 2021 Jan 8;11(1):199. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80415-w>
7. Fraguas-Sanchez AI, Martín-Sabroso C, Fernández-Carballido A, Torres-Suárez AI. Current status of nanomedicine in the chemotherapy of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Oct;84(4):689–706. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03910-6>
8. Si Y, Zhang Y, Ngo HG, Guan J-S, Chen K, Wang Q, et al. Targeted Liposomal Chemotherapies to Treat Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 26;13(15):3749. <https://doi.org/10.3390/cancers13153749>
9. Pokataev IA, Tyulyandina AS, Chitia LV, Tyulyandin SA. Long-term effect of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-resistant ovarian cancer: a clinical case. *Tumors of female reproductive system.* 2015;11(4):81–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-4-81-86>
10. Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (lecture). *Bulletin of Hematology.* 2014;10(3):6–39. (In Russ.).
11. Furedia A, Szabó K, Tóth S, Cserepes M, Hámori L, Nagy V, et al. Pegylated liposomal formulation of doxorubicin overcomes drug resistance in a genetically engineered mouse model of breast cancer. *J Control Release.* 2017 Sep 10;261:287–296. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.010>
12. Dong M, Luo L, Ying X, Lu X, Shen J, Jiang Z, et al. Comparable efficacy and less toxicity of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin for neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a case-control study. *Onco Targets Ther.* 2018;11:4247–4252. <https://doi.org/10.2147/OTT.S162003>
13. Zhao M, Ding X-F, Shen J-Y, Zhang X-P, Ding X-W, Xu B. Use of liposomal doxorubicin for adjuvant chemotherapy of breast cancer in clinical practice. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017 Jan;18(1):15–26. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600303>
14. Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mecha-

- nisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. *Mol Pharmacol.* 2019 Aug;96(2):219–232. <https://doi.org/10.1124/mol.119.115725>
15. Kepsinska M, Kizek R, Milnerowicz H. Fullerene as a doxorubicin nanotransporter for targeted breast cancer therapy: Capillary electrophoresis analysis. *Electrophoresis.* 2018 Sep;39(18):2370–2379. <https://doi.org/10.1002/elps.201800148>
16. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast.* 2012 Apr;21(2):142–149. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.12.012>
17. Chowdhury N, Chaudhry S, Hall N, Olverson G, Zhang Q-J, Mandal T, et al. Targeted Delivery of Doxorubicin Liposomes for Her-2+ Breast Cancer Treatment. *AAPS PharmSciTech.* 2020 Jul 21;21(6):202. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01743-8>
18. Ghignatti PV da C, Nogueira LJ, Lehnen AM, Leguisamo NM. Cardioprotective effects of exercise training on doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis of preclinical studies. *Sci Rep.* 2021 Mar 18;11(1):6330. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83877-8>
19. Gkionis L, Campbell RA, Aojula H, Harris LK, Tirella A. Manufacturing drug co-loaded liposomal formulations targeting breast cancer: Influence of preparative method on liposomes characteristics and in vitro toxicity. *Int J Pharm.* 2020 Nov 30;590:119926. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119926>
20. Tsai I-C, Hung C-C. Efficacy Of Pegylated Liposomal Doxorubicin-based Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer: A Single Center Experience. *Clinical and Investigative Medicine.* 2021 Mar 21;44(1):7–14. <https://doi.org/10.25011/cim.v44i1.35196>
21. Shafei A, El-Bakly W, Sobhy A, Wagdy O, Reda A, Aboelenin O, et al. A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2017 Nov;95:1209–1218. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.059>
22. Franco YL, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Anticancer and cardio-protective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2018;10:131–141. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S170239>
23. Szmit S, Grela-Wojewoda A, Talerczyk M, Kufel-Grabowska J, Streb J, Smok-Kalwat J, et al. Predictors of new-onset heart failure and overall survival in metastatic breast cancer patients treated with liposomal doxorubicin. *Sci Rep.* 2020 Oct 28;10(1):18481. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75614-4>
24. Yang FO, Hsu NC, Moi S-H, Lu Y-C, Hsieh C-M, Chang K-J, et al. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy in early-stage breast cancer: a multicenter retrospective case-control study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018 Jun;14(3):198–203. <https://doi.org/10.1111/ajco.12771>

Информация об авторах:

Балькова Лариса Александровна – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>, SPIN: 2024-5807, AuthorID: 141643

Инчина Вера Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-1554>, SPIN: 8616-6518, AuthorID: 331979

Тарасова Татьяна Викторовна ✉ – д.б.н., профессор кафедры психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588

Мосина Лариса Михайловна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-3116>, SPIN: 2390-1111, AuthorID: 687543

Гвоздикова Евгения Николаевна – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической стоматологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>, SPIN: 2562-4392, AuthorID: 736893

Хайдар Далила Али – ассистент кафедры общей стоматологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>, SPIN: 3830-9356, AuthorID: 1056773

Мяндина Галина Ивановна – д.б.н., профессор кафедры биологии и общей генетики Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610

Рыжакин Сергей Михайлович – к.б.н., доцент кафедры анатомии человека ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-8466>, SPIN: 3369-9541, AuthorID: 424659

Саушев Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-193X>, SPIN: 1200-4091, AuthorID: 430327

Information about authors:

Larisa A. Balykova – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Director of the Medical Institute Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>, SPIN: 2024-5807, AuthorID: 141643

Vera I. Inchina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a course in pharmaceutical technology Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-1554>, SPIN: 8616-6518, AuthorID: 331979

Tatiana V. Tarasova ✉ – Dr. Sci. (Biol.), Professor at the Psychology Department Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588

Larisa M. Mosina – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-3116>, SPIN: 2390-1111, AuthorID: 687543

Evgeniya N. Gvozdikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Dentistry Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>, SPIN: 2562-4392, AuthorID: 736893

Dalila A. Khaydar – assistant at the Department of General Dentistry Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>, SPIN: 3830-9356, AuthorID: 1056773

Galina I. Myandina – Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Biology and General Genetics of the Medical Institute Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7613-326X>, SPIN: 2635-2234, AuthorID: 90610

Sergei M. Ryzhakin – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-8466>, SPIN: 3369-9541, AuthorID: 424659

Igor V. Saushev – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with courses in Valeology, Life Safety and Disaster Medicine Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-193X>, SPIN: 1200-4091, AuthorID: 430327

Вклад авторов:

Балыкова Л. А. – концепция и дизайн исследования;

Инчина В. И. – экспериментальная часть исследования, анализ и интерпретация данных;

Тарасова Т. В. – научное редактирование;

Мосина Л. М. – написание текста;

Гвоздикова Е. Н. – техническое редактирование;

Хайдар Д. А. – сбор данных;

Мяндина Г. И. – обработка материала;

Рыжакин С. М. – сбор и оформление библиографии;

Саушев И. В. – оформление таблиц и рисунков.

Authors contribution:

Balykova L. A. – research concept and design;

Inchina V. I. – experimental part of the study, analysis and interpretation of data;

Tarasova T. V. – scientific editing;

Mosina L. M. – text writing;

Gvozdikova E. N. – technical editing;

Khaydar D. A. – collection of data;

Myandina G. I. – material processing;

Ryzhakin S. M. – collection and design of the bibliographic;

Saushev I. V. – design of tables and figures.