



ISSN: 2409-2231 (Print)
ISSN: 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 8

№ 4

2021

Москва



ПИКРЭЙ

(алпелисиб) таблетки

50 мг • 150 мг • 200 мг

Первый и единственный таргетный препарат — для пациенток с мутацией *PIK3CA*^{1,2,4 *}

- ▶ Определение мутации *PIK3CA* — новый стандарт диагностики мРМЖ¹⁻²
- ▶ Есть *PIK3CA* мутация — есть план лечения¹⁻³

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПИКРЭЙ

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг алпелисиба. **Показание к применению.** Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. **Дозы и способ применения** Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности** • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. **Нежелательные лекарственные реакции Очень часто (≥ 10%):** анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. **Взаимодействия.** • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: элтромбопаг, лопатиниб, пантопразол, рифампицин, рибоциклид, энкорафениб, варфарин, бупропион, гормональные контрацептивы.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

1367012/Piqray/Adv module/A5-A4/08 20/1



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68
www.novartis.ru

1. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата последнего доступа 14.07.2020. 2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Дата последнего доступа 14.07.2020. 3. Семиглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020.

* Пикрэй является истинно таргетным препаратом, блокирующим фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), которая гиперактивна в клетках рака молочной железы в результате мутации гена *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* являются стабильным прогностическим и предиктивным маркером HR+ HER2- мРМЖ. Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессирующим заболеванием во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020 https://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t Дата последнего доступа: 15.07.2020



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2022 Г.

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина		
Дата проведения	Наименование мероприятия	Организация
10-11 февраля С 9.00 до 18.00	16 Всероссийская научно-практическая конференция	НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
МНИОИ им. П. А. Герцена		
25 января	Научно-практическая конференция (онлайн)	МНИОИ им. П. А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
04 февраля	Научно-практическая конференция	МНИОИ им. П. А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
09 февраля	Научно-практическая конференция	МНИОИ им. П. А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
11 февраля	II Всероссийский форум (онлайн)	МНИОИ им. П. А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
15 марта	Конференция (онлайн)	МНИОИ им. П. А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
18 марта	Конгресс (онлайн)	МНИОИ им. П. А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва
24-25 марта	Школа	МНИОИ им. П. А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Курск
31 марта – 01 апреля	V Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция	ГБУЗ «Севастопольский городской онкологический диспансер им. А. А. Задорожного», г. Севастополь При поддержке: ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Онкохирургия		
27-28 января	Региональный мастер-класс	ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», г. Тула МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
24-25 февраля		ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер», г. Тверь МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
10 – 11 марта		ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», г. Смоленск МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Анестезиология и реанимация		
Февраль 1 день	Региональные научно-практические конференции	ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Пенза Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
Март 1 день		Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний, г. Воронеж Ответственный: Ассоциация специалистов в области фармакологии, биологии и медицины
МРНЦ им. А. Ф. Цыба		
25 марта	I научно-практическая конференция	МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

ISSN: 2409-2231 (Печ.)

ISSN: 2410-1893 (Сет.)

Исследования и практика в медицине (Issled. prakt. med.)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Входит в ядро РИНЦ, в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

«Исследования и Практика в Медицине»:

рецензируемый научно-практический журнал, ежеквартальное профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты новейших исследований в области медицинских и медико-биологических наук, организации здравоохранения, фундаментальных и прикладных исследований.

Цель:

публиковать современную информацию о научных достижениях в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля.

Задачи:

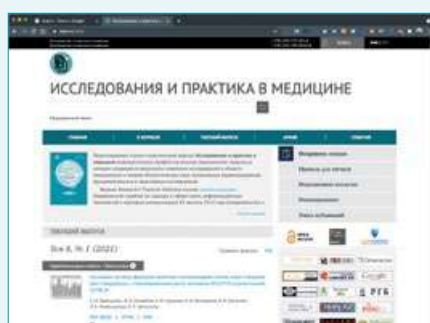
документирование информации о новейших клинических исследованиях и достижениях ведущих специалистов медицинской отрасли. Предоставление современной научной информации в открытом доступе для студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей общей практики и различных специальностей.

В журнале размещаются публикации различных рубрик:

обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения

Журнал принимает к публикации:

оригинальные статьи, статьи по организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.



www.rpmj.ru

Журнал с открытым доступом

Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым издание включено в Перечень рецензируемых научных изданий:

- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.2.3 Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины (медицинские науки)
- 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, д. 31, стр. 2

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
ПИ № ФС 77-58913 от 05.08.2014 – печатное издание.
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.
Подписка: подписка на журнал осуществляется через
систему электронной редакции на сайте.
Цена свободная.

Учредители:

Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

125284, Россия, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru
Телефон: +7 (495) 741-90-10
Сайт: www.rpmj.ru

За достоверность сведений, указанных в рекламных
объявлениях, ответственность несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может не совпадать с мнением
авторов.

Опубликовано 10.12.2021



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Кульченко Нина Геннадьевна, к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович, к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович, Типография П-Центр, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гончаров Николай Гаврилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение Химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

Сельцовский Андрей Петрович, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Юматов Евгений Антонович, д.м.н., проф., академик Международной АН (IAS), член президиума российского отделения Международной АН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина», Москва, Россия

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences. Is also included in the in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform.

"Research and Practical Medicine Journal":

a peer-reviewed scientific and practical journal, a quarterly professional medical publication that reflects the results of the latest researches in the field of medical and biomedical sciences, health organization, basic and applied research.

Purpose:

to publish up-to-date information about scientific achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases.

Tasks:

document information about the latest clinical trials and achievements of leading specialists in the medical industry. Providing up-to-date scientific information in open access for medical students, clinical residents, postgraduates and general practitioners and various specialties.

The journal contains publications of various categories:

literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication:

original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.



www.rpmj.ru

Open Access Journal



Scientific specialties and their corresponding branches of science, for which the publication is included in the list of peer-reviewed scientific publications:

- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (biological Sciences)
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (medical science)
- 3.1.25 Ray diagnostics (medical science)
- 3.1.9 Surgery (medical science)
- 3.1.13 Urology and andrology (medical science)
- 3.2.3 Public health and healthcare management, sociology and history of medicine (medical science)
- 3.3.6 Pharmacology, clinical pharmacology (biological Sciences)

The "Research and Practical Medicine Journal" is presented in the following databases and reference publications:

RSCI (Russian science citation index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

31/2, 1st Vladimirskaia str.,
Moscow 111401, Russia

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.

PI № FS 77-58913, 05.08.2014 print

EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online

Frequency: 4 issues per year.

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian
E-mail: info@rpmj.ru
Telephone: +7 (495) 741-90-10
www.rpmj.ru

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 10.12.2021



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Peoples Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples Friendship University of Russia,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITOR

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Peoples Friendship
University of Russia, Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples
Friendship University of Russia,
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical
Research Radiological Centre, Moscow,
Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by «P-Center», Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the
Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,
Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research
Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade,
Serbia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the
Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), N. N. Blokhin National Medical Research Centre of
Oncology, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute, Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department,
Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital,
Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics
and Optics, Saint Petersburg, Russia, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk,
Russia

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research
Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute,
Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and
Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological
Center, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics of the
Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Andrey P. Seltsovskiy, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University, Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Evgeniy A. Yumatov, Dr. Sci. (Med.), Prof., academician of the International Academy
of Sciences (IAS), member of the Presidium of the Russian Branch of the International
Academy of Sciences, P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow,
Russia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research
Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical
Research Radiological Center, Moscow, Russia

Original Articles

Oncology

- Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease
I. A. Goroshinskaya, E. I. Surikova, E. M. Frantsiyants, L. A. Nemashkalova, P. S. Kachesova, D. E. Medvedeva, A. A. Maslov 12

- The effectiveness of liposomal doxorubicin hydrochloride in combination with cyclophosphan in the treatment of breast cancer in an experiment
L. A. Balykova, V. I. Inchina, T. V. Tarasova, L. M. Mosina, E. N. Gvozdikova, D. A. Khaydar, G. I. Myandina, S. M. Ryzhak, I. V. Saushev 23

- Chlorin E6-photodynamic therapy basal cell carcinoma
V. N. Kapinus, M. A. Kaplan, E. V. Yaroslavtseva-Isayeva, I. S. Spichenkova, S. A. Ivanov 33

- Effect of diabetes mellitus on levels of insulin-like growth factors and their carrier proteins in Guerin's carcinoma and its perifocal tissue in rats
E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, P. S. Kachesova, L. A. Nemashkalova 44

- Serum HIF-1 α and TGF- β 1 levels depending on the clinical and morphological characteristics of breast cancer and sensitivity of tumor to neoadjuvant chemotherapy
E. Yu. Zubareva, M. A. Senchukova, E. V. Virich, M. R. Zubarev, M. A. Goncharova 53

- Analysis of relapse-free and overall survival in oncoplastic and organ-preserving surgeries in patients with breast cancer
O. G. Babayeva, S. V. Sidorov, S. S. Novikov, T. E. Kvon, K. E. Shevchenko 65

Urology

- Urolithiasis complicated by chronic obstructive pyelonephritis in patients with concomitant diseases of the cardiovascular system
R. V. Royuk, S. K. Yarovoy, R. A. Khomov 72

Clinical case reports

- Isolated chemohyperthermal perfusion of the liver with melphalan in the treatment of unresectable liver metastases with uveal melanoma
A. D. Kaprin, S. A. Ivanov, V. M. Unguryan, L. O. Petrov, E. A. Kruglov, Yu. A. Pobedintseva, E. V. Filimonov, A. G. Isaeva 80

- A rare case of solitary fibrous tumor of the liver and highly differentiated rectal adenocarcinoma
S. A. Shinkarev, M. N. Lando, V. N. Brykin, R. V. Zhinkin, O. E. Pestryakov, D. A. Odegov 87

Оригинальные статьи

Онкология

Глутатион-зависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания
Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А. 12

Эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы в эксперименте
Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Гвоздиков Е. Н., Хайдар Д. А., Мяндина Г. И., Рыжакин С. М., Саушев И. В. 23

Применение хлорин Е6-фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи
Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Иванов С. А. 33

Влияние сахарного диабета на содержание инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне у крыс
Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Качесова П. С., Немашкалова Л. А. 44

Уровни HIF-1 α и TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от клинко-морфологических характеристик и чувствительности рака молочной железы к неоадьювантной химиотерапии
Зубарева Е. Ю., Сеньчукова М. А., Вирич Е. В., Зубарев М. Р., Гончарова М. А. 53

Анализ безрецидивной и общей выживаемости при онкопластических и органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы
Бабаева О. Г., Сидоров С. В., Новиков С. С., Квон Т. Э., Шевченко К. Е. 65

Урология

Мочекаменная болезнь, осложненная хроническим обструктивным пиелонефритом у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы
Роюк Р. В., Яровой С. К., Хромов Р. А. 72

Клиническое
наблюдение

Изолированная химиогипертермическая перфузия печени Мелфаланом в лечении нерезектабельных метастаз печени увеальной меланомой
Каприн А. Д., Иванов С. А., Унгуриян В. М., Петров Л. О., Круглов Е. А., Побединцева Ю. А., Филимонов Е. В., Исаева А. Г. 80

Редкое наблюдение больной с солитарной фиброзной опухолью печени и высокодифференцированной аденокарциномой прямой кишки
Шинкарев С. А., Ландо М. Н., Брыкин В. Н., Жинкин Р. В., Пестряков О. Е., Одегов Д. А. 87

Review

Current biomarkers of prostate cancer <i>I. A. Aboian, E. N. Fedotova, A. N. Shevchenko, S. M. Pakus, A. Yu. Maximov, E. V. Filatova, I. A. Khomutenko, E. F. Komarova, N. K. Guskova</i>	96
--	----

Health organization

Human resources in a healthcare institution as the management efficacy improvement factor <i>A. V. Kukurika</i>	109
---	-----

Обзор

Современные биомаркеры рака предстательной железы <i>Абоян И. А., Федотова Е. Н., Шевченко А. Н., Пакус С. М., Максимов А. Ю., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., Комарова Е. Ф., Гуськова Н. К.</i>	96
---	----

Организация здравоохранения

Кадровая политика в учреждении здравоохранения как фактор повышения эффективности управления <i>Кукурика А. В.</i>	109
--	-----



ГЛУТАТИОН-ЗАВИСИМАЯ СИСТЕМА В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С РАЗНЫМ ГИСТОТИПОМ ОПУХОЛИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

И. А. Горошинская✉, Е. И. Сурикова, Е. М. Франциянц, Л. А. Немашкалова, П. С. Качесова, Д. Е. Медведева, А. А. Маслов

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ iagor17@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение функционирования глутатионовой системы в эритроцитах крови больных раком желудка (РЖ) в сравнительном аспекте: в зависимости от гистотипа опухоли и распространенности заболевания.

Пациенты и методы. В исследование было включено 89 больных РЖ, которые были разделены на 6 групп в зависимости от гистотипа опухоли. Отдельно были проанализированы результаты исследования у больных со статусом T4 по классификации Tumor Node Metastases (TNM) и у больных, находившихся в 4 стадии. В эритроцитах крови больных исследованы содержание восстановленного глутатиона и активность глутатион-зависимых ферментов общепринятыми спектрофотометрическими методами. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistika 6.0 по t-критерию Стьюдента и непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни для двух независимых выборок.

Результаты. Выявлено увеличение содержания глутатиона у больных РЖ по сравнению с группой без онкопатологии. Максимальное увеличение наблюдалось у больных с низко-дифференцированной аденокарциномой – на 42,5 %, в то время как при перстневидноклеточном раке (ПКР) имела место лишь тенденция к увеличению на 17,8 %. Активность глутатионредуктазы была снижена при аденокарциноме на 23,4–26,2 % и не изменялась при ПКР. Активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы была повышена во всех группах и особенно при ПКР – на 76 % и 23–29 % соответственно. У больных со статусом T4 и при IV стадии процесса выявлена более низкая активность исследованных глутатион-зависимых ферментов по сравнению со всеми другими группами больных.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большем функциональном потенциале глутатионовой системы при ПКР. Значительное повышение активности глутатионтрансферазы при достаточно высоком уровне восстановленного глутатиона может способствовать развитию у больных ПКР резистентности к лечению.

Ключевые слова:

рак желудка, гистотипы опухоли, распространенность и стадии процесса, восстановленный глутатион, активность глутатион-зависимых ферментов

Для корреспонденции:

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 79968

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Глутатион-зависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 12–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>.

Статья поступила в редакцию 01.04.2021; одобрена после рецензирования 28.09.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А., 2021

GLUTATHIONE-DEPENDENT SYSTEM IN THE BLOOD OF GASTRIC CANCER PATIENTS WITH VARIOUS TUMOR HISTOTYPES AND PREVALENCE OF THE DISEASE

I. A. Goroshinskaya✉, E. I. Surikova, E. M. Frantsiyants, L. A. Nemashkalova, P. S. Kachesova, D. E. Medvedeva, A. A. Maslov

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Exploring the erythrocyte glutathione system functioning in patients with gastric cancer in a comparative aspect, depending on tumor histotype and disease prevalence.

Patients and methods. The study included 89 patients with gastric cancer, divided into 6 groups depending on the histotype of the tumor. Separately, the results of the study were analyzed in patients with T4 status according to TNM and in patients at stage 4. The content of reduced glutathione and the activity of glutathione-dependent enzymes in the erythrocytes of the patients' blood were studied by conventional spectrophotometric methods. Statistical processing of the results was carried out using the Statistika 6.0 software package according to the Student's t-test and the nonparametric Wilcoxon-Mann-Whitney test for two independent samples.

Results. An increase in the content of glutathione was revealed in patients with gastric cancer compared with the group without oncopathology. The maximum increase was observed in patients with low-grade adenocarcinoma – by 42.5 %, while in signet ring cell carcinoma (SRCC) there was only a tendency to increase by 17.8 %. Glutathione reductase activity was decreased in adenocarcinoma by 23.4–26.2 % and did not change in SRCC. The activity of the antioxidant enzymes glutathione peroxidase and glutathione transferase was increased in all groups, and especially in SRCC – by 76 % and 23–29 %, respectively. In patients with the T4 status and at stage IV of the process, a lower activity of the studied glutathione-dependent enzymes was revealed in comparison with all other groups of patients.

Conclusions. The data obtained indicate a greater functional potential of the glutathione system in SRCC. A significant increase in glutathione transferase activity at a sufficiently high level of reduced glutathione can contribute to the development of treatment resistance in SRCC patients.

Keywords:

gastric cancer, tumor histotypes, prevalence and stages of the process, reduced glutathione, activity of glutathione-dependent enzymes

For correspondence:

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968

ResearcherID: Y-2277-2018

Scopus Author ID: 79968

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Goroshinskaya I. A., Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Nemashkalova L. A., Kachesova P. S., Medvedeva D. E., Maslov A. A. Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 12-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>.

The article was submitted 01.04.2021; approved after reviewing 28.09.2021; accepted for publication 10.12.2021.

Рак желудка (РЖ) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия слизистой оболочки желудка, остается одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным мировой статистики РЖ занимает пятое место среди онкологической заболеваемости и ежегодно поражает около 1 миллиона человек [1–3]. В 2018 г. в мире зафиксировано около 1034 тыс. новых случаев рака желудка: заболело 683,8 тыс. мужчин и 349,9 тыс. женщин [4]. Рак желудка является третьей ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований в мире после рака легкого и рака печени. Ежегодно от данного заболевания умирает около 800 тыс. человек [1]. В 2018 г. смертность составила 782,7 тыс. случаев (513,6 мужчин и 269,1 тыс. женщин) [4]. В европейских странах показатели пятилетней выживаемости варьируются от ~ 10 % до 30 % [3]. В России в 2018 г. рак желудка занимал 4 место по заболеваемости злокачественными заболеваниями у мужчин (7,4 %) и 6 место у женщин (4,6 %). В структуре смертности от злокачественных новообразований рак желудка в России находится на 2 месте после рака легкого у мужчин (10,4 %) и на 3 месте после рака молочной железы и рака ободочной кишки у женщин (8,4 %) [5]. Несмотря на разработку новых способов лечения и диагностики рака желудка [6–8] и снижение заболеваемости за последние 10 лет показатель летальности на 1 году даже увеличился, что связано с увеличением доли больных с IV стадией [9]. Остается высокой частота рецидивов рака желудка, особенно у пациентов с поздней стадией заболевания [10]. Увеличение удельного веса новообразований желудка в возрастной группе 60 лет и старше до 7,7 % у мужчин и 5,6 % у женщин определяет повышение их значимости с возрастом [5]. В то же время в России сохраняется тенденция к снижению смертности от локализаций злокачественных новообразований с высоким уровнем летальности: пищевода, желудка, легкого, мочевого пузыря и меланомы кожи [11].

Общепризнанной является роль оксидативного стресса при опухолевом росте [12–14]. Ряд показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы крови оказался информативным при оценке распространенности опухолевого процесса и рецидивирования заболевания [15; 16].

Особенный интерес вызывает изучение системы глутатиона в связи с многообразием выполняемых ею функций. Глутатион является одним из наиболее важных средств защиты от окислительного стресса благодаря регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза. Глутатион также участвует во многих метаболических процессах, он важен для регуляции выживания, пролиферации и гибели клеток [17; 18].

Исследования компонентов глутатионовой системы при онкопроцессе проводились многими авторами, в основном в опухолевой ткани, реже в крови, их результаты неоднозначны и зависят от локализации заболевания. Восстановленный глутатион, продукты и ферменты, которые участвуют в его биосинтезе, катаболизме и детоксикации (например, дисульфид-окисленный глутатион, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и γ -глутамилтранспептидаза) играют важную роль в ряде заболеваний, включая рак. В раковых клетках эти ферменты защищают микроокружение опухоли от окислительного стресса и гибели клеток и важны для роста и развития опухоли [18]. Недавно показано, что антиоксидантные свойства присущи не только восстановленному, но и окисленному глутатиону [19]. Известно, что одним из механизмов возникновения устойчивости к противоопухолевой терапии является гиперэкспрессия членов семейства изоэнзимов глутатионтрансфераз, которые отвечают за конъюгирование глутатиона с различными ксенобиотиками и могут играть роль в детоксикации [20; 21]. Поскольку глутатион является преимущественно внутриклеточным антиоксидантом и его концентрация в эритроцитах в 100 раз выше, чем в плазме [17], а из семейства глутатионпероксидаз наиболее распространенной является клеточная – ГПО1, хорошо представленная в эритроцитах, как и другие глутатион-зависимые ферменты, изучение системы глутатиона именно в эритроцитах крови у онкологических больных представляет несомненный интерес. Доказано, что антиоксидантная система «ГПО – глутатион – глутатионредуктаза» играет ключевую роль в защите эритроцитов млекопитающих [17].

Цель исследования: изучение функционирования глутатионовой системы в эритроцитах крови больных раком желудка в сравнительном аспекте: в зависимости от гистотипа опухоли и распространенности заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Показатели глутатионовой системы эритроцитов были проанализированы в тех же группах больных РЖ, в которых изучены показатели свободно-радикального окисления и ферментов первой линии антиоксидантной защиты, опубликованные нами ранее [22]. А именно, в крови 89 больных (60 мужчин и 29 женщин) со злокачественным поражением желудка, ранее не получавших лечения. Все пациенты дали информированное согласие на исследование. В зависимости от гистотипа опухоли больные были разделены на 6 групп: 1) высоко- и умеренно-дифференцированная аденокарцино-

ма (G1–2) – 26 человек (из которых 17 мужчин и 9 женщин); 2) низко-дифференцированная аденокарцинома (G3) – 17 больных (12 мужчин и 5 женщин); 3) перстневидноклеточный рак (ПКР) – 18 человек (9 мужчин и 9 женщин); 4) сочетанное поражение желудка (СПЖ) – аденокарцинома с наличием перстневидноклеточных фрагментов – 14 больных (13 мужчин и 1 женщина), 5) больные с наличием недифференцированных клеток и перстневидноклеточных фрагментов (G4+ПКР) – 5 человек (3 мужчин и 2 женщины); 6) больные с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка (G4+G2–3) – 9 человек (6 мужчин и 3 женщины). В группе G1–2 в 92 % случаев была выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома. Средний возраст пациентов составил 62 года ($61,9 \pm 1,2$; от 41 до 84 лет, одной больной ПКР было 18 лет). Кроме того, отдельно были проанализированы результаты исследования у больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации Tumor Node Metastases (TNM)) и у 6 больных с IV стадией заболевания. Данные, полученные в крови больных, сопоставлялись со значением соответствующих показателей в группе относительно здоровых мужчин и женщин без онкопатологии из числа сотрудников НМИЦ онкологии (группа доноров), средний возраст ($57 \pm 2,6$, от 38 до 72 лет), которых сопоставим с возрастом обследованных больных.

В эритроцитах крови больных исследовали содержание восстановленного глутатиона и активность глутатион-зависимых ферментов. Содержание восстановленного глутатиона определяли по методу Арутюняна А. В. и соавт. (2000) [23] и выражали в мкМ/мг гемоглобина. Активность клеточной глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионтрансферазы (ГТ) определяли общепринятыми спектрофотометрическими методами, описанными в методических рекомендациях [23]. Активность глутатион-зависимых ферментов выражали в МЕ/мг гемоглобина.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistika 6.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне статистической тенденции к значимости. Предварительно проводили проверку выборок на соответствие нормальному распределению по W-критерию Шапиро-Уилка и критерию Колмогорова-Смирнова. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего

(табл. 1). Указывали также медиану (Me), которая в большинстве исследованных групп практически не отличалась от M , и интерквартильный разброс в виде подсчета нижнего и верхнего квартилей: (Q25 и Q75).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение компонентов глутатионовой системы, которой принадлежит ведущая роль в функционировании второй линии антиоксидантной защиты, выявило увеличение уровня восстановленного глутатиона и изменение активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови больных (табл. 1).

Наибольшее увеличение уровня глутатиона – на 42,5 % ($p < 0,0001$) наблюдали при низкодифференцированной аденокарциноме, в то время как при более дифференцированных опухолях (G1–2) и наличии недифференцированных клеток (G4+G2–3) прирост глутатиона составлял 25,5–26,7 % ($p < 0,001–0,02$) относительно здоровых. При ПКР наблюдалась лишь тенденция к увеличению глутатиона (на 17,8 %, $p = 0,058$).

Активность глутатионредуктазы, обеспечивающей регенерации окисленного глутатиона в восстановленный, была сниженной при аденокарциноме на 23,4–26,2 % ($p < 0,0001–0,03$), сочетанном поражении – на 21,1 % ($p = 0,01$) и не изменялась при ПКР.

Ферменты семейства глутатионпероксидаз являются селен-зависимыми и относятся к важнейшим компонентам антиоксидантной защиты [24]. Известно, что с помощью восстановленного глутатиона глутатион-зависимые ферменты глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза осуществляют детоксикацию H_2O_2 и гидроперекисей, которые образуются при реакции активных радикалов кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембраны эритроцитов [17]. Ферменты семейства глутатион-S-трансфераз участвуют во многих важных клеточных процессах, таких как развитие стрессовой реакции, пролиферация клеток, апоптоз, онкогенез, прогрессирование опухоли и лекарственная устойчивость [21; 25; 26]. Одна из основных функций глутатионтрансфераз – защита клеток от токсических веществ и продуктов ПОЛ посредством их восстановления при участии глутатиона [21].

Согласно полученным нами данным, активность глутатионпероксидазы была повышенной во всех группах больных по сравнению с группой здоровых. При аденокарциноме желудка увеличение составляло 54,6–58,6 % и достигало 64,1 % ($p < 0,0001–0,001$) при наличии недифференцированных клеток. Максимальное увеличение активности данного фермента наблюдалось при ПКР – на 76 % ($p = 0,00005$),

Таблица 1. Содержание восстановленного глутатиона и активность глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови больных раком желудка с разной гистологией и стадией злокачественного процесса
Table 1. The content of reduced glutathione and the activity of glutathione-dependent enzymes in erythrocytes of patients with gastric cancer with different histology and stages of the malignant process

Группы / Groups	Глутатион, мкМ/ мгHb / Glutathione, mcM/mg Hb	ГР, МЕ/мг Hb / GR ME/mg Hb	ГТ, МЕ/мг Hb / GT, ME/mg Hb	ГПО МЕ/мг Hb / GPO ME/mg Hb
Здоровые $n = 25-30$ Me (Q25; Q75) / Healthy $n = 25-30$ Me (Q25; Q75)	31,49 ± 1,06 (27) 31,56 (27,6; 34,3)	7,79 ± 0,29 (27) 8,09 (6,22; 9,2)	61,92 ± 1,75 (30) 58,9 (53,9; 71,0)	246,7 ± 22,2 (25) 225,9 (161; 309)
Аденокарцинома G1-2 $n = 26$ / Adenocarcinoma G1-2 $n = 26$	39,52 ± 2,12 38,9 (30,3; 50,04) $p = 0,001$	5,75 ± 0,37 5,33 (4,32; 6,8) $p = 0,00007$	68,4 ± 1,63 68,09 (61,8; 75,6) $p = 0,011$	391,2 ± 25,8 410 (339,5; 447) $p = 0,0001$
Аденокарцинома G3 $n = 17$ / Adenocarcinoma G3 $n = 17$	44,88 ± 3,46 44,0 (35,4; 54,3) $p = 0,00004$	5,97 ± 0,92 4,85 (3,75; 6,8) $p = 0,029$	69,21 ± 3,88 71,0 (57,6; 83,1) $p = 0,055$	381,4 ± 32,6 392 (296,3; 468) $p = 0,001$
Аденокарцинома с наличием недифференцированных клеток (G4 + G2 - 3) $n = 9$ / Adenocarcinoma with undifferentiated cells (G4 + G2 - 3) $n = 9$	39,91 ± 5,15 40,38 (37,0; 42,6) $p = 0,019$	6,73 ± 1,08 6,72 (5,1; 7,05)	64,83 ± 4,1 66,66 (60,6; 71,8) $p_3 = 0,038$ $p_5 = 0,061$	404,9 ± 37,4 396,1 (328; 501) $p = 0,0009$
Перстневидноклеточный рак (ПКР) $n = 18$ / Signet cell carcinoma (SCC) $n = 18$	37,09 ± 3,15 38,4 (25,15; 50,3) $p = 0,058$	8,01 ± 0,65 7,65 (6,4; 10,2) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,061$	76,38 ± 3,14 73,31 (66,9; 83,8) $p = 0,00007$ $p_1 = 0,02$	434,3 ± 38,2 468,2 (306; 514) $p = 0,00005$
Сочетанное поражение желудка (G2 - 3 + ПКР) $n = 14$ / Combined stomach damage (G2 - 3 + SCC) $n = 14$	37,02 ± 2,9 33,66 (31,2; 42,8) $p = 0,036$ $p_2 = 0,093684$	6,1 ± 0,66 6,5 (3,45; 7,5) $p = 0,01$ $p_3 = 0,05$	67,58 ± 3,48 65,32 (61,0; 70,9) $p_3 = 0,075$	368 ± 39,9 444,2 (202; 467) $p = 0,0065$
ПКР с наличием недифференцированных клеток (G4 + ПКР) $n = 5$ / SCC with undifferentiated cells (G4 + SCC) $n = 5$	32,83 ± 4,27 35,09 (30,5; 37,1) $p_2 = 0,076$	7,31 ± 1,63 7,46 (4,15; 7,82)	80,11 ± 6,69 73,73 (70,5; 91,6) $p = 0,0009$ $p_1 = 0,017$ $p_4 = 0,088$	378,4 ± 38,0 344,2 (336; 424) $p = 0,019$
T4 $n = 24$ / T4 $n = 24$	43,97 ± 2,61 42,2 (34,1; 52,6) $p = 0,00002$ $p_3 = 0,098$ $p_4 = 0,093$ $p_5 = 0,07$	5,59 ± 0,43 5,99 (3,45; 6,8) $p = 0,00008$ $p_3 = 0,0026$	66,59 ± 2,76 67,85 (60,3; 73,6) $p_3 = 0,025$ $p_5 = 0,05$	354,7 ± 30,5 327,8 (255; 452) $p = 0,005$
IVSt. $n = 6$ / IVSt. $n = 6$	35,72 ± 3,82 38,0 (25,5; 43,6)	4,13 ± 0,88 3,71 (2,2; 6,5) $p = 0,00003$ $p_1 = 0,068$ $p_3 = 0,0036$ $p_4 = 0,082$	64,56 ± 1,99 $p_3 = 0,043$ $p_5 = 0,039$	285,5 ± 29,5 307,8 (249; 322) $p_3 = 0,083$ $p_6 = 0,074$

Примечание: статистическая значимость различий: p – относительно группы здоровых, p_1 – относительно G1-2, p_2 – относительно G3, p_3 – относительно ПКР, p_4 – относительно сочетанного поражения желудка, p_5 – относительно G4 + ПКР, p_6 – относительно больных с наличием недифференцированных клеток при аденокарциноме желудка.

Note: the statistical significance of the differences: p – relative to the group of healthy, p_1 – relative to G1-2, p_2 – relative to G3, p_3 – relative to SCC, p_4 – relative to combined gastric lesion, p_5 – relative to G4 + SCC, p_6 – relative to patients with undifferentiated cells in gastric adenocarcinoma.

а при сочетанном поражении составляло 49,2 %, при наличии недифференцированных клеток (G4 + ПКР) – 53,4 % ($p < 0,01-0,02$). Активность глутатион-трансферазы также повышалась, но в значительно меньшей степени, чем глутатионпероксидазы. Статистически значимое увеличение выявлено при аденокарциноме желудка – на 10,5–11,8 % ($p = 0,01-0,05$), при ПКР – на 23,4 % и при G4+ПКР – на 29,4 % ($p < 0,0001-0,001$). Поскольку наиболее высокая активность глутатионтрансферазы была характерна для больных ПКР и, особенно, при сочетании перстневидных и недифференцированных клеток, и, учитывая роль этого фермента в возникновении опухолевой резистентности к химиотерапевтическим препаратам [20; 21], можно предполагать развитие резистентности к лечению в этих группах больных.

Снижение соотношения регенерирующего восстановленного глутатиона фермента – глутатионредуктазы – и основного фермента, использующего его с образованием окисленного глутатиона – глутатионпероксидазы – выявлено во всех группах больных. Коэффициент ГР/ГПО был снижен при аденокарциноме на 54,4–56,2 % ($p < 0,0001-0,001$), при сочетанном поражении – на 52,9 % ($p < 0,001$), в группе G4 + G2 - 3 – на 54,9 % ($p < 0,01$). При ПКР и даже в случае наличия недифференцированных клеток снижение составляло 46,6 % ($p = 0,005-0,051$).

Некоторые особенности были характерны для больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры (T4 по системе классификации TNM). В эту группу вошли 24 пациента: 7 с G2, 6 с G3, 4 с наличием недифференцированных компонентов (G4 + G3), 2 с ПКР и 5 с сочетанным поражением желудка. Исследование показателей глутатионовой системы у больных с прорастанием опухоли в серозную оболочку и распространением на соседние структуры показало, что для них, как и при низкодифференцированной аденокарциноме, был характерен высокий уровень восстановленного глутатиона – выше, чем у здоровых на 39,6 %, а если не учитывать двух больных с ПКР, вошедших в данную группу, то увеличение достигает 42,3 % ($p < 0,0001$). Выявлена тенденция к значимости по сравнению с более низким уровнем глутатиона во всех группах больных с наличием перстневидных клеток (ПКР, G2 - 3 + ПКР, G4 + ПКР) на 18,5–33,9 %. При этом активность глутатионредуктазы была ниже, чем в других группах больных, значимо снижаясь относительно здоровых и больных ПКР на 28,2 % ($p < 0,0001$) и 30,2 % ($p < 0,01$) соответственно. Снижение активности глутатионредуктазы можно рассматривать как компенсаторный ответ на увеличение уровня восстановленного глутатиона. Активность глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов, напротив,

изменялась в меньшей степени, чем в других группах: активность глутатионтрансферазы значимо не отличалась от здоровых, была ниже на 12,8–16,9 %, чем при ПКР и сочетанном поражении ($p = 0,025-0,05$), а увеличение активности глутатионпероксидазы составило 43,8 % ($p = 0,005$). Соотношение ГР/ГПО было снижено относительно здоровых на 49,6 % ($p < 0,001$).

Ряд изученных показателей существенно отличался у больных с IV стадией заболевания. Активность глутатионредуктазы была снижена на 47 % ($p < 0,0001$) относительно здоровых и ее значение было ниже, чем во всех других группах больных, с чем, возможно, связано отсутствие увеличения уровня восстановленного глутатиона. При этом не наблюдалось характерного для больных других групп увеличения активности глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов (ГПО и ГТ), а значения коэффициента ГР/ГПО было минимальным – ниже, чем у здоровых в 2,7 раза ($p < 0,01$). Таким образом, для больных с IV стадией не было характерно усиление функциональной активности глутатионовой системы, которое наблюдалось в других группах.

Ранее нами был проведен анализ уровня восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG соответственно), исследование которого было проведено в тех же группах больных в образцах опухолевой ткани, полученных во время операции. Было установлено, что при снижении дифференцировки АК (в ряду G1–2, G3, G4) и изменении гистологического типа опухоли (АК, СПЖ и ПКР), т.е. при увеличении агрессивности неоплазмы, происходило усиление восстановительных процессов в опухолевой ткани, о чем свидетельствовали статистически значимо более высокие коэффициент GSH/GSSG и уровень тиолового статуса в случае АК G4 [27]. Был сделан вывод, что возрастание GSH по мере снижения степени дифференцировки аденокарциномы, а также более высокий коэффициент соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона у больных ПКР, при сочетанном поражении и недифференцированной карциноме желудка указывают на вероятность участия восстановленного глутатиона в сохранении способности опухоли к росту и в прогрессировании заболевания. Результаты исследования показателей системы глутатиона в эритроцитах крови показали, что, как и в ткани опухоли, происходит накопление глутатиона практически у всех больных, наиболее выраженное при низкодифференцированной аденокарциноме.

Таким образом, при исследовании уровня восстановленного глутатиона и активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови больных раком желудка установлено, что статистически значимые изменения показателей системы глутатиона выявляются не только в ткани опухоли, но и в крови

и, следовательно, могут быть использованы при анализе состояния больных, а также, возможно, и в прогнозе развития резистентности к проводимому лечению.

Следует также отметить, что нарушение баланса системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты показаны и при других локализациях опухолевого процесса, в частности при раке лёгкого различных гистологических типов [28], при распространенном раке яичников и рецидивах рака [15; 29], при раке шейки матки [30]. В исследовании Sofia C. Nunes и Jacinta Serpa [29] показана роль восстановленного глутатиона в плохом прогнозе рака яичников, а также указывается на то, что некоторые стратегии, лежащие в основе зависимости раковых клеток яичников от GSH, могут быть в дальнейшем использованы для повышения эффективности терапии. Данные литературы последних лет позволяют предполагать возможность разработки на основе ингибиторов глутатионтрансфераз противоопухолевых препаратов, способных преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухоли [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведенным исследованиям, увеличение содержания в крови восстановленного глутатиона характерно практически для всех обследованных больных. Максимальный прирост, превышающий 40 %, выявлен у больных с низкодифференцированной аденокарциномой. Повышение уровня восстановленного глутатиона сопровождалось активацией глутатионпероксидазы – основного глутатион-зависимого антиоксидантного фермента и менее выраженной активацией глутатионтрансферазы, также выполняющей антиоксидантные функции, а также снижением коэффициента отношения активности глутатионредуктазы, регенерирующей восстановленный глутатион из окисленного глутатиона, к активности глутатионпероксидазы – основного потребителя восстановленного глутатиона.

При ПКР изменение в крови уровня восстановленного глутатиона выражено в меньшей степени, чем при аденокарциноме, чему соответствует сохранение высокой активности глутатионредуктазы. Это, по-видимому, способствует большему функциональному потенциалу глутатионовой системы в данной группе больных, что проявляется в более выраженной, чем в других группах, активации глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы) и менее выраженном нарушении соотношения между ферментами, восстанавливающим окисленный глутатион и использующим восстановленный глутатион (ГР/ГПО).

Для больных со статусом T4 был характерен высокий уровень восстановленного глутатиона на фоне относительно низкой активности всех исследованных глутатионзависимых ферментов (по сравнению со всеми другими группами больных). Максимально низкая активность глутатион-зависимых ферментов была выявлена у больных, находившихся на 4 стадии заболевания. При этом и содержание восстановленного глутатиона в данной группе было самым низким без увеличения относительно группы доноров, наиболее характерного для больных с низкодифференцированной аденокарциномой, а также с распространением на соседние структуры.

Повышенный уровень глутатиона и активацию глутатионтрансферазы рассматривают в качестве одного из компонентов формирования множественной лекарственной устойчивости [20; 21; 25; 26]. Согласно полученным нами данным, высоко значимое повышение активности глутатионтрансферазы наблюдается при ПКР. Это в совокупности с выявленным в этой группе относительно высоким уровнем глутатиона позволяет предполагать развитие у данных больных резистентности к лечению.

Таким образом, уровень восстановленного глутатиона и функциональную активность глутатион-зависимых ферментов в крови больных можно рассматривать как одну из метаболических основ различий клинической картины протекания онкологической патологии желудка с разным гистотипом опухоли.

Список источников

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
3. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239–248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality

in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>

5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2019. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Дата обращения: 04.09.2021.

6. Кит О. И., Самойленко Н. С., Франциянц Е. М., Солдаткина Н. В., Сагакянц А. Б., Харгаезов Д. А. и др. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(4):136. Доступно по: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28956.pdf>, Дата обращения: 04.09.2021.

7. Katelnitskaya OV, Kit OI, Katelnitsky II, Duritsky MN, Guskova NK, Gabrichidze PN, et al. Assessment of the efficacy of a peroral anticoagulant after surgical resection of gastric cancer. *Cardiometry*. 2018;(13):54–57. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.5457>

8. Кит О. И., Водолажский Д. И., Татимов М. З., Васильченко Н. Г., Пушкин А. А., Куцын К. А. и др. CNV генов в качестве биомаркера и терапевтической мишени при раке желудка. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017;4-2(196-2):58–67. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-58-67>

9. Мерабишвили В. М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком желудка (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2013;59(6):701–707. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2013-59-6-701-707>

10. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2018 Feb;63:104–115. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.006>

11. Мерабишвили В. М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(4):5–12. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>

12. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar;104:144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>

13. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett*. 2017 Feb 28;387:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>

14. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol Aspects Med*. 2018 Oct;63:88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>

15. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродо Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия ВУЗ. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;4-2(196-2):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>

16. Розенко Л. Я., Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма? *Вопросы онкологии*. 1999;45(5):538–541.

17. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство. 2017, 284 с.

18. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Aug;128:43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>

19. Сирота Т. В. Действие серосодержащих соединений на хиноидный процесс автоокисления адреналина; потенциальные нейпротекторы. *Биомедицинская химия*. 2019;65(4):316–323. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>

20. Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res*. 2016 Jan 1;76(1):7–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3143>

21. Dong S-C, Sha H-H, Xu X-Y, Hu T-M, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase π: a potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>

22. Горошинская И. А., Медведева Д. Е., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Малинин С. А. и др. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(1):3.

23. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб: ООО «Издательство Фолиант». 2000, 104 с.

24. Русецкая Н. Ю., Федотов И. В., Кофтина В. А., Бородулин В. Б. Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза. *Биомедицинская химия*. 2019;65(3):165–179. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>

25. Hatem E, El Banna N, Huang M-E. Multifaceted roles of glutathione and glutathione-based systems in carcinogenesis and anticancer drug resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Nov 20;27(15):1217–1234. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7134>

26. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018 Jul 2;217(7):2291–2298. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>

27. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Редокс формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>

28. Бельская Л. В., Косенок В. К., Массард Ж. Система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты слюны при

раке лёгкого. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(9):530–537. <https://doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-9-530-537>
 29. Nunes SC, Serpa J. Glutathione in ovarian cancer: A double-edged sword. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 26;19(7):1882. <https://doi.org/10.3390/ijms19071882>

30. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2019;29(Suppl 4):A218. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-ESGO.362>

References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1459–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018 Nov;103:356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
3. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239–248. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019 Apr 15;144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
5. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M., 2019. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>, Accessed: 04.09.2021. (In Russ.).
6. Kit OI, Samoylenko NS, Franzyants EM, Soldatkina NV, Sagakyants AB, Kharagezov DA, et al. Stomach cancer: modern directions of fundamental research. *Modern problems of science and education.* 2019;(4):136. Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28956.pdf>, Accessed: 04.09.2021. (In Russ.).
7. Katelnitskaya OV, Kit OI, Katelnitsky II, Duritsky MN, Guskova NK, Gabrichidze PN, et al. Assessment of the efficacy of a peroral anticoagulant after surgical resection of gastric cancer. *Cardiometry.* 2018;(13):54–57. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2018.13.5457>
8. Kit OI, Vodolazhsky DI, Tatimov MZ, Vasilchenko NG, Pushkin AA, Kutsyn KA. and others. CNV genes as a biomarker and therapeutic target in gastric cancer. *News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Natural sciences.* 2017;4-2(196-2):58–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-58-67>
9. Merabishvili VM. Dynamics of observed and relative survival of patients with gastric cancer (population study). *Questions of oncology.* 2013;59(6):701–707. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2013-59-6-701-707>
10. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2018 Feb;63:104–115. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.006>
11. Merabishvili VM. Medium-term prognosis of cancer mortality among the population of Russia. *Siberian Journal of Oncology.* 2019;18(4):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12>
12. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med.* 2017 Mar;104:144–164. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004>
13. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett.* 2017 Feb 28;387:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.04>
14. Helfinger V, Schröder K. Redox control in cancer development and progression. *Mol Aspects Med.* 2018 Oct;63:88–98. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.02.003>
15. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maksimova NA, Men'shenina AP, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *University News North Caucasus region. Natural Sciences.* 2017;(4-2(196-2)):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
16. Rozenko LYA, Sidorenko YuS, Franzyants EM. Does the volume of the tumor affect the state of the antioxidant defense of the body? *Questions of oncology.* 1999;45(5):538–541. (In Russ.).
17. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publishing House. 2017, 284 p. (In Russ.).
18. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Aug;128:43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>
19. Sirota TV. Effect of the sulfur-containing compounds on the quinoid process of adrenaline autoxidation; potential neuroprotectors. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2019;65(4):316–323. <https://doi.org/10.18097/PBMC20196504316>
20. Tew KD. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res.* 2016 Jan 1;76(1):7–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3143>
21. Dong S-C, Sha H-H, Xu X-Y, Hu T-M, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase π : a potential role in antitumor therapy. *Drug Des*

Devel Ther. 2018 Oct 23;12:3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>

22. Goroshinskaya IA, Medvedeva DE, Surikova EI, Nemashkalova LA., Kachesova PS., Maslov AA, Kit OI. State of oxidative metabolism in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes. *Modern problems of science and education*. 2019;(1):3. (In Russ.).
23. Harutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods of evaluation of free radical oxidation and the antioxidant system of the body. *Methodological recommendations*. St. Petersburg: LLC "Foliant Publishing House". 2000, 104 p. (In Russ.).
24. Rusetskaya NY, Fedotov IV, Koftina VA, Borodulin VB. Selenium compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2019;65(3):165–179. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20196503165>
25. Hatem E, El Banna N, Huang M-E. Multifaceted roles of glutathione and glutathione-based systems in carcinogenesis and anticancer drug resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Nov 20;27(15):1217–1234. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7134>
26. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018 Jul 2;217(7):2291–2298. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>
27. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Nemashkalova LA, Medvedeva DE, et al. Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>
28. Bel'skaya LV, Kosenok VK, Massard Zh. System of lipid peroxidation and antioxidant protection of saliva in lung cancer. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(9):530–537. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-9-530-537>
29. Nunes SC, Serpa J. Glutathione in ovarian cancer: A double-edged sword. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 26;19(7):1882. <https://doi.org/10.3390/ijms19071882>
30. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(Suppl 4):A218. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-ESGO.362>

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна ✉ – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Медведева Дарья Евгеньевна – врач-онколог, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Lyidmila A. Nemashkalova – research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Polina S. Kachesova – research fellow at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Darya E. Medvedeva – MD, oncologist, PhD student National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Andrey A. Maslov – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Abdominal Oncology Department No. 3 National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4902-5789>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Вклад авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация полученных результатов и данных литературы, статистическая обработка результатов, написание и оформление статьи;

Сурикова Е. И. – анализ клинических показателей больных для разделения их на группы, участие в подборе литературы;

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Немашкалова Л. А. – проведение определения активности ферментов глутатионовой системы;

Качесова П. С. – определение содержания восстановленного глутатиона;

Медведева Д. Е. – сбор материала для исследования и предоставление информации по больным;

Маслов А. А. – диагностика, определение плана лечения больных, вошедших в исследование, проведение операций.

Authors contribution:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of the obtained results and literature data, statistical processing of the results, writing and formatting of the article;

Surikova E. I. – analysis of clinical indicators of patients to divide them into groups, participation in the selection of literature;

Frantsiyants E. M. – concept and design of the study, final approval for the publication of the manuscript;

Nemashkalova L. A. – determination of the activity of enzymes of the glutathione system;

Kachesova P. S. – determination of the content of reduced glutathione;

Medvedeva D. E. – collecting material for research and providing information on patients;

Maslov A. A. – diagnosis, determination of the treatment plan for patients included in the study, conducting operations.



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. Гвоздиков²,
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., Гвоздиков 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., Гвоздиков 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 пациентов 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 доксорубицин 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) + доксорубицин 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

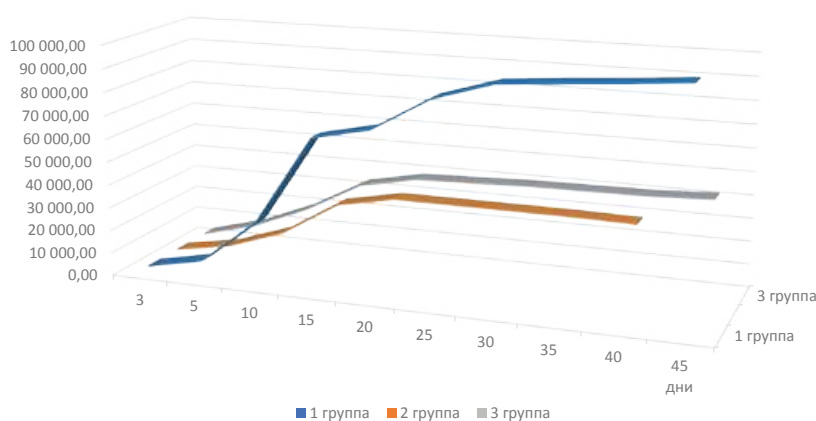
**Рис. 1. Динамика роста опухоли (мм³) в зависимости от вида и длительности получаемой неoadъювантной комбинированной терапии.**

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

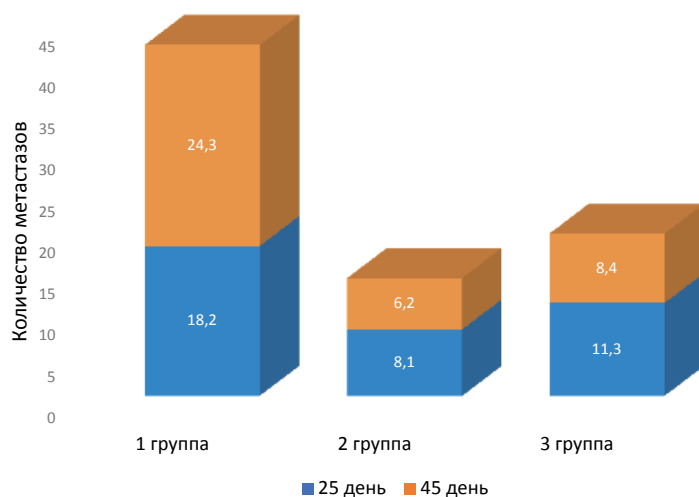
**Рис. 2. Количество метастазов в исследуемых группах животных на 25-й и 45-й дни исследования.**

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 неоадъювантную 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 $35\,132,01 \pm 18,7\text{ мм}^3$ (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 неоадъювантной 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 неоадъювантной 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	$38,7 \pm 5,4$	$35,9 \pm 4,9$	$32,4 \pm 4,6$
На 45 день / On the 45 th day	$34,1 \pm 4,6$	$33,1 \pm 5,1$	$24,8 \pm 5,7$
<i>p</i>	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$

Таблица 3. Динамические показатели количества тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) у исследуемых животных
Table 3. Dynamic indicators of platelet count ($\times 10^9/\text{l}$) 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	$587,9 \pm 21,4$	$576,1 \pm 16,7$	$502,5 \pm 22,6$
На 45 день / On the 45 th day	$512,4 \pm 18,3$	$531,2 \pm 18,8$	$378,8 \pm 21,9$
<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 сердцевинкой, 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 alopecию 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 %; alopecia 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 extrasystolii 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. Гормонотерапевтический 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., Чития 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, Szabó K, Tóth S, Cserepes M, Hámosi 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, Lehen 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. Dzhubalieva 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, Szebényi 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 Mecha-

- nisms, 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, Talerzyk 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:

Балыкова 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

Гвоздиков Евгений Николаевич – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической стоматологии ФГАОУ 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ 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. Gvozdkova – 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;

Gvozdkova 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.



ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРИН Е6-ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

В. Н. Капинус^{1✉}, М. А. Каплан¹, Е. В. Ярославцева-Исаева¹,
И. С. Спиченкова¹, С. А. Иванов^{1,2}

1. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация

2. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ kapinus70@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценка лечебной эффективности хлорин Е6-фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами (ФС) фотодитазин, фотолон и фоторан у больных базальноклеточным раком кожи (БКРК).

Материалы и методы. Изучена эффективность хлорин Е6-ФДТ у 532 больных базальноклеточным раком кожи (БКРК) в возрасте от 28 до 93 лет. ФС фотодитазин использован у 72 (13,5 %) больных в дозе 0,5–1,0 мг/кг, ФС фотолон – у 281 (52,8 %) пациента в дозе 1,1–1,6 мг/кг и ФС фоторан – у 179 (33,6 %) человек в дозе 1,1–1,6 мг/кг.

Сеанс локального облучения опухолевых очагов проводили на лазерном аппарате «Латус-2» (662 нм) с плотностью мощности 200–500 мВт/см², к опухолям подводилась световая энергия в дозе 100–300–600 Дж/см².

Результаты. После проведения хлорин Е6-ФДТ на сроках наблюдения от 6 мес. до 5 лет (38,6 мес.) диагностировано 16,2 % случаев рецидива заболевания. При анализе полученных результатов, установлено, что процент рецидивов был минимальным при использовании всех ФС у пациентов, которым ФДТ проводилась по поводу впервые установленного БКРК начальных стадий (новообразования до 2,0 см) и составил 2,2 % (4 пациента из 183), а при распространенности процесса более 2,0 см и до 4,0 см было установлено 9,5 % рецидивов (10 из 105 больных). В результатах лечения рецидивных злокачественных образований кожи при ФДТ с использованием производных хлорина Е6 в зависимости от распространенности процесса прослеживалась аналогичная тенденция: при размерах опухолевых очагов до 2,0 см процент повторных рецидивов меньше и составил 17,1 % (18 из 105 больных), чем при лечении новообразований более 2,0 см и до 4,0 см (28,8 % рецидивов – 21 из 73 больных).

Заключение. Хлорин Е6-ФДТ позволяет эффективно лечить первичный и рецидивный БКРК в самостоятельном варианте, а результаты лечения зависят от ряда факторов, в том числе от распространенности заболевания и наличия или отсутствия предшествующего лечения.

Ключевые слова:

фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, хлорин Е6, фотодитазин, фотон, фоторан, базальноклеточный рак кожи

Для корреспонденции:

Капинус Виктория Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник, врач отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: kapinus70@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>

SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539

Scopus Author ID: 57201720495

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Иванов С. А. Применение хлорин Е6-фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 33–43. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-3>.

Статья поступила в редакцию 11.02.2021; одобрена после рецензирования 20.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Иванов С. А., 2021

CHLORIN E6-PHOTODYNAMIC THERAPY BASAL CELL CARCINOMA

V. N. Kapinus^{1✉}, M. A. Kaplan¹, E. V. Yaroslavtseva-Isayeva¹, I. S. Spichenkova¹, S. A. Ivanov^{1,2}

1. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

2. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ kapinus70@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the therapeutic efficacy of chlorin E6-photodynamic therapy (PDT) with photosensitizers (PS) photoditazine, photolone and photoran in patients suffering basal cell skin carcinoma.

Materials and methods. The efficacy of chlorin E6-PDT was studied in 532 patients with basal cell skin cancer (BCC) aged 28 to 93 years. PhS Photoditazine was used in 72 (13,5 %) patients at a dose of 0.5–1.0 mg/kg, PhS Photolon – in 281 (52,8 %) patients at a dose of 1.1–1.6 mg/kg and PhS Photoran – in 179 (33,6 %) people at a dose of 1.1–1.6 mg/kg.

Sessions of local irradiation of tumor foci were performed on a laser device "Latus-2" (662 nm) with a power density of 200–500 mW/cm², light energy was applied to the tumors at a dose of 100–300–600 J/cm².

Results. During the follow-up period from 6 months to 5 years, 16.2 % of cases of relapse were diagnosed in the study group. When analyzing the results, it was found that the percentage of relapses was minimal when using all PhS in patients who underwent PDT for the first time established BCC of the initial stages (neoplasms up to 2.0 cm) and amounted to 2.2 % (4 patients out of 183), and with a prevalence of the process of more than 2.0 cm and up to 4.0 cm, 9.5 % (10 patients out of 105) of relapses were found. In the results of treatment of recurrent skin malignancies with PDT using derivatives of chloride E6, depending on the prevalence of the process, a similar trend was observed: with the size of tumor foci up to 2.0 cm, the percentage of repeated relapses was less and amounted to 17.1 % (18 patients out of 105) than in the treatment of neoplasms more than 2.0 cm and up to 4.0 cm (28.8 % of relapses – 21 patients out of 73).

Conclusions. Chlorin E6-PDT makes it possible to effectively treat primary and recurrent BCC in an independent variant, and the results of treatment depend on a number of factors, including the prevalence of the disease and the presence or absence of previous treatment.

Keywords:

photodynamic therapy, photosensitizer, chlorin E6, photoditazin, photon, photoran, basal cell skin cancer

For correspondence:

Viktoriya N. Kapinus – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow at the department of FDD and therapy A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: kapinus70@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>

SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539

Scopus Author ID: 57201720495

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kapinus V. N., Kaplan M. A., Yaroslavtseva-Isayeva E. V., Spichenkova I. S., Ivanov S. A. Chlorin E6-photodynamic therapy basal cell carcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 33–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-3>.

The article was submitted 11.02.2021; approved after reviewing 20.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является распространенной злокачественной опухолью, на долю которой приходится более 80 % немеланомных раков кожи и которая поражает около двух миллионов человек ежегодно, при этом отмечается неуклонный рост заболеваемости [1–3].

В настоящее время существует многочисленны́е терапевтические варианты лечения БКРК, обеспечивающие отличные показатели ответа, а при выборе оптимального метода лечения учитывают клинико-гистопатологические особенности опухолевого поражения, наличие признаков низкого или высокого риска вероятности развития рецидива, а также возраст и сопутствующие заболевания [4].

Одним из вариантов лечения БКРК является такая современная технология как фотодинамическая терапия (ФДТ), которая основана на введении фотосенсибилизатора с последующим облучением светом определенной длины волны [5], что сопровождается образованием цитотоксических веществ, прежде всего синглетного кислорода и других активных радикалов, специфически разрушающих неопластические клетки [6].

Многочисленные преимущества ФДТ такие как, минимальная токсичность окружающих здоровых тканей в связи с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли, отсутствие лимитирующих доз фотосенсибилизатора и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры, удобство применения при множественном характере поражения и лучшие косметические результаты вследствие сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов, допустимость комбинирования с другими методами терапии и возможность реализации органосохраняющих методов лечения делают ФДТ ценной терапевтической опцией [7].

ФДТ требует наличия трех основных компонентов: фотосенсибилизатора, источника света и кислорода, и, соответственно, стремительное развитие фотодинамической терапии связано с синтезом и внедрением в клиническую практику одного из составляющих данной технологии – фотосенсибилизаторов различных поколений.

В настоящее время в клинической практике применяется целый ряд фотосенсибилизаторов, различающихся физико-химическими, фармацевтическими и фармакологическими характеристиками, а также коммерческой стоимостью.

Основными официально разрешенными к клиническому применению в различных странах мира фотосенсибилизаторами являются: 5-аминолевули-

новая кислота (5-ALA, Левулан; DUSA Pharmaceuticals Inc., Вильмингтон), метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (Метвикс, Photocure ASA, Норвегия), гидроксид алюминия трисульфоталлоцианин (Фотосенс[®], ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), мезо-тетрагидроксифинилхлорин (МТГФХ, темопорфин, Фоскан; Biolitec Pharma Ltd., Dublin, Ireland), дигематопорфирин (Photogem, Россия), Д-метилглюкаминная соль хлорина Е6 (Фотодитазин, ООО «БЕТА-ГРАНД», г. Москва, Россия), молекулярный комплекс хлорина е6 с низкомолекулярным поливинилпирролидоном (Фотолон, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) и тринатриевая соль хлорина Е₆ (Фоторан Е6, ООО «РАНФАРМА», г. Москва, Россия) [8].

В последние 15–20 лет в России производные хлоринов являются наиболее используемыми фотосенсибилизаторами для проведения ФДТ, т.к. данные препараты обладают рядом преимуществ таких как: быстрое и избирательное накопление в опухолевой ткани, высокая лечебная и диагностическая эффективность, практически полное выведение препарата в течение 2–3-х суток из крови, короткий период повышенной кожной фототоксичности, хорошая растворимость в воде и высокая стабильность в течение срока хранения [9; 10], а также возможность одновременного проведения флуоресцентной диагностики.

По данным литературы, проведение ФДТ с ФС хлоринового ряда демонстрирует высокую эффективность при лечении злокачественных новообразований различных локализаций [11].

Так, в одном из исследований при ФДТ с ФС Фотодитазин у 108 больных немеланомным раком кожи, локализованным на коже головы, полная регрессия (ПР) составила 89,8 % (при БКРК – 92,7 %), частичная регрессия (ЧР) – 9,3 %, без эффекта (БЭ) – 0,9 %, а в отдаленном периоде наблюдения диагностированы рецидивы заболевания в 11,1–11,3 % в зависимости от локализации новообразования [12].

По данным, опубликованным Странадко Е. Ф. в 2019 г. ФДТ с хлоринами позволила получить полную резорбцию новообразований критических анатомических локализаций (периорбитальная область, кожа век, ушная раковина, наружный слуховой проход) у 94,7 % больных раком кожи [13].

Еще в одном исследовании, которое включало 397 больных БКРК, ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда продемонстрирована возможность достижения полного ответа у 85 % пациентов с 10,4 % рецидивов при сроке наблюдения от 6 до 53 мес. с медианой 28 мес. Ответ опухоли и частота рецидивов зависели от диаметра и толщины образования, а также от параметров флуоресценции (флуоресцентной контрастности и выгорания фотосенсибилизатора в процессе ФДТ) [7].

В МНИОИ им. П. А. Герцена проведенный анализ эффективности ФДТ у 538 больных базальноклеточным раком кожи стадии T₁₋₂ N0M0 и поверхностным рецидивным раком показал следующее: полная регрессия опухоли у больных раком стадии T₁ N0M0 зарегистрирована в 100 % наблюдений, стадии T₂ N0M0 – в 91 %, у больных с поверхностным рецидивом – в 96 %. Период наблюдения за больными составил от 1 до 12 лет. Рецидив в сроки от 1 года до 3 лет диагностирован у 4 % больных, для лечения рецидива всем больным были выполнены повторные курсы ФДТ с полным эффектом [14].

Белорусские коллеги продемонстрировали непосредственные и отдаленные результаты лечения 130 пациентов базальноклеточным раком кожи I стадии (T₁ N0M0) методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон: частота

полных регрессий опухолей у пациентов с первичной формой составила 90,9 %; с рецидивной формой – 88,9 %; в сроки наблюдения от 3 до 76 мес. локальный рецидив опухоли выявлен у 6,9 % пациентов [15].

Результаты практического применения ФДТ с ФС фотолон в МРНЦ им. А. Ф. Цыба так же регулярно освещаются в научных публикациях [16–20].

Однако, данные по клиническим результатам применения ФДТ с ФС Фоторан Е6 – отечественным представителем ФС хлоринового ряда, который зарегистрирован к применению в РФ с 13.06.2018 г. не представлены в научной литературе.

Цель исследования: оценка лечебной эффективности хлорин Е6-ФДТ с фотосенсибилизаторами фотодитазин, фотолон и фоторан у больных базальноклеточным раком кожи раком кожи.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patient groups

	1 группа фотодитазин / 1 group photoditazin	2 группа фотолон / 2 group photolon	3 группа фоторан / 3 group photoran
Число больных, абс. / Number of patients, abs.	72	281	179
Мужчины, абс., % / Male, abs., %	30 / 41,7 %	138 / 49,1 %	81 / 45,3 %
Женщины, абс., % / Female, abs., %	42 / 58,3 %	143 / 50,9 %	98 / 54,7 %
Клиническая форма / Clinical characteristics			
Первичный рак, абс., % / Primary carcinoma, abs., %	42 / 58,3 %	156 / 55,5 %	122 / 68,2 %
Рецидивный рак, абс., % / Recurrent carcinoma, abs., %	30 / 41,7 %	125 / 44,5 %	57 / 31,8 %
Размеры опухолевого очага / Size of tumor			
Первичный рак / Primary carcinoma			
	Фотодитазин / Photoditazin (n = 42)	Фотолон / Photolon (n = 156)	Фоторан / Photoran (n = 122)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	20 / 47,6 %	88 / 56,4 %	75 / 61,4 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	14 / 33,3 %	54 / 34,6 %	37 / 30,3 %
Более 4,0 см / More than 4.0 cm	8 / 19,1 %	14 / 9,0 %	10 / 8,3 %
Рецидивный рак / Recurrent carcinoma			
	Фотодитазин / Photoditazin (n = 30)	Фотолон / Photolon (n = 125)	Фоторан / Photoran (n = 57)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	9 / 30,0 %	57 / 45,6 %	39 / 68,4 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	17 / 56,7 %	44 / 35,2 %	12 / 21,1 %
Более 4,0 см / More than 4.0 cm	4 / 13,3 %	24 / 19,2 %	6 / 10,5 %

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе фотодинамической диагностики и терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба хлорин Е6-ФДТ была проведена 532 больным базальноклеточным раком кожи раком, в возрасте от 28 до 93 лет в период с 2000 по 2019 гг.

В зависимости от применяемого фотосенсибилизатора больные были разделены на три клинические группы. Первой группе больных была проведена ФДТ с ФС фотодитазин (72 человека), второй группе – ФДТ с ФС фотолон (281 пациент) и третьей группе, состоящей из 179 пациентов, выполнена ФДТ с ФС фоторан.

Распределение в группах по полу, возрасту, клиническим особенностям представлено в таблице 1.

Во всех группах была высока доля (от 31,8 % до 44,5 %) пациентов, которым ФДТ была проведена по поводу рецидивов после хирургического лечения, лучевой терапии, крио-, электро-, лазерокоагуляций или комбинированных и/или неоднократных способов лечения.

Регионарное и отдаленное метастазирование не было выявлено ни в одном случае.

Распределение по локализации опухолевых очагов у пациентов в исследуемых группах представлено в таблице 2.

Во всех группах в подавляющем числе случаев опухоли имели так называемую «неудобную» локализацию (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода), что традиционно представляет трудности для хирургического и/или лучевого лечения.

ФДТ проводилась после предварительного внутривенного введения раствора фотосенсибилизатора, информированное согласие, на введение которого, были даны всеми пациентами.

Препарат *фотодитазин* (Д-метилглюкоминовая соль хлорина Е6, ООО «ВЕТА-ГРАНД», г. Москва, Россия, регистрационное удостоверение № ЛС-001246 от 18.05.2012 г.) применяли в дозе 0,6–1,9 мг/кг массы тела больного.

Во 2-й группе для проведения ФДТ использовали инъекционную форму ФС *фотолон* (комплекс тринатриевой соли хлорина Е₆ и низкомолекулярного

Таблица 2. Распределение больных по локализации опухолевых очагов
Table 2. Distribution of patients by localization of tumors

№ п/п / No. p/p	Локализация опухолей / Localization of tumors	Фотосенсибилизатор / Photosensitizer					
		Фотолон (кол-во больных) / Photolon (number of patients)	%	Фотодитазин (кол-во больных) / Photoditazin (number of patients)	%	Фоторан (кол-во больных) / Photoran (number of patients)	%
1.	Область лица / Facial area:						
	Щечная и скуловая обл. / Buccal and zygomatic region	42	14,9	8	11,1	20	11,2
	Лобная и височная области / Forehead and the temple	32	11,4	11	15,2	26	14,5
	Нос и носогубные складки / Nase and nasolabial folds	57	20,5	14	19,4	41	22,9
	Параорбитальная область / Paraorbital region	60	21,4	21	29,2	31	17,3
	Подбородочная область / Mental area	1	0,4	1	1,3	1	0,5
2.	Волосистая часть головы / Scalp	21	7,5	5	6,9	13	7,2
3.	Ушная раковина, заушная область, наружный слуховой проход / The auricle and external auditory canal	26	9,3	6	8,3	21	11,7
4.	Туловище / Body	42	14,9	6	8,3	26	14,5
	Всего / In total	281		72		179	

медицинского поливинилпирролидона, РУП «Белмед-препараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012 г.), препарат применяли в дозе 0,6–2,5 мг/кг массы тела больного.

ФС *фоторан* (тринатриевая соль хлорина Е6, ООО «РАНФАРМА», г. Москва, Россия, регистрационное удостоверение ЛП-004885 от 13.06.2018 г.) был использован в дозах 0,6–2,0 мг/кг в 3-й группе.

Рассчитанные дозы ФС растворяли в 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин.

После введения ФС пациенты соблюдали световой режим в течение 2–3 суток и случаев проявлений кожной фототоксичности зарегистрировано не было.

Распределение используемых доз фотосенсибилизаторов отображено в таблице 3.

Таким образом, наиболее часто ФС фотодитазин был использован в дозе 0,5–1,0 мг/кг, а ФС фотолон и фоторан – в дозах 1,1–1,6 мг/кг.

Сеанс локального облучения опухолевых очагов проводили через 1,5–2 часа после введения ФС фотодитазин и 3 часа после введения фотосенсибилизаторов фотолон и фоторан на лазерных аппаратах «Аткус-2» (662 нм) и «Латус-2» (662 нм) с плотностью мощности 200–500 мВт/см².

К опухолям подводилась дистанционно световая энергия в дозе 100–300–600 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей с помощью моноволоконных кварцевых световодов с микролинзой, что позволяло более целенаправленно подводить лазерный свет и свести к минимуму облучение окружающих тканей [17]. Облучение опухолей, расположенных параорбитально, проводилось с использованием специальных приспособлений для защиты глазного яблока от нежелательного действия лазерного света [20].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов после инфузии ФС фотодитазин, фотолон и фоторан в различных дозах не было отмечено гематологической и/или гепато-, нефротоксичности. Пациенты соблюдали световой режим (солнцезащитные очки, палата с затемненными окнами) в течении 3-х суток, явлений кожной токсичности отмечено не было.

При ФДТ не зависимо от используемого ФС отмечались стандартные признаки фотохимических реакций,

Таблица 3. Дозы фотосенсибилизаторов, используемых при ФДТ
Table 3. Doses of photosensitizers used in PDT

ФС / PhS	Всего / In total	Доза ФС, мг/кг / Dose of photosensitizer, mg/kg					
		2,5–2,0	1,9–1,7	1,6–1,4	1,3–1,1	1,0–0,8	0,7–0,5
		Кол-во пациентов,% / Number of patients,%					
Фотодиназин / Photoditazin	72	0	0	3 / 4,2	3 / 4,2	34 / 47,2	32 / 44,4
Фотолон / Photolon	281	38 / 13,5	15 / 5,3	78 / 27,8	105 / 37,4	35 / 12,5	10 / 3,6
Фоторан / Photoran	179	2 / 1,1	15 / 8,4	59 / 33,0	73 / 40,8	27 / 15,1	3 / 1,7

Таблица 4. Частота рецидивов после ФДТ с различными фотосенсибилизаторами
Table 4. Relapse rate after PDT with different photosensitizers

Характеристика опухолевого процесса / Characteristic neoplastic process	Рецидивы, абс., % / Relapses, abs., %		
	Фотодитазин / Photoditazin (n = 72)	Фотолон / Photolon (n = 281)	Фоторан / Photoran (n = 179)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	2 / 6,7 %	14 / 9,7 %	6 / 5,3 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	7 / 22,6 %	18 / 18,4 %	6 / 12,2 %
Более 4,0 см / Above 4.0 cm	5 / 41,7 %	21 / 55,3 %	7 / 43,8 %
Всего / In total	14 / 19,4 %	53 / 18,9 %	19 / 10,6 %

протекающих в опухолях: гиперемия в зоне облучения, побледнение кожных покровов над и вокруг опухоли, формирующиеся за счет нарушения кровообращения, точечные геморрагии, отек тканей [20]. При использовании препарата Фотодитазин стаз

крови отмечался через 3–12 часов после сеанса, а при использовании препаратов Фотолон, Фоторан – непосредственно сразу после окончания сеанса. На 2-е сутки при использовании всех ФС отмечались признаки некроза опухоли, отек окружающих тканей

Таблица 5. Данные об эффективности ФДТ первичного базальноклеточного рака кожи
Table 5. Data on the effectiveness of PDT in primary basal cell skin cancer

Характеристика опухолевого процесса / Neoplastic process features	Фотосенсибилизатор / Photosensitizer					
	Фотодитазин / Photoditazin		Фотолон / Photolon		Фоторан / Photoran	
	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов / (абс., %) / Relapses (abs., %)	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов / (абс., %) / Relapses (abs., %)	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов / (абс., %) / Relapses (abs., %)
До 2,0 см / Under 2.0 cm	20	1 / 5,0 %	88	2 / 2,3 %	75	1 / 1,3 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	14	1 / 7,1 %	54	6 / 11,1 %	37	3 / 8,1 %
Более 4,0 см / Above 4.0 cm	8	2 / 25,0 %	14	5 / 35,7 %	10	4 / 40,0 %
Всего / In total	42	4 / 9,5 %	156	13 / 8,3 %	122	8 / 6,6 %

Таблица 6. Данные об эффективности ФДТ рецидивного базальноклеточного рака кожи
Table 6. Data on the effectiveness of PDT in recurrent basal cell skin cancer

Характеристика опухолевого процесса / Neoplastic process features	Фотосенсибилизатор / Photosensitizer					
	Фотодитазин / Photoditazin		Фотолон / Photolon		Фоторан / Photoran	
	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов, абс., % / Relapses, abs., %	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов, абс., % / Relapses, abs., %	Кол-во больных / Number of patients	Кол-во рецидивов, абс., % / Relapses, abs., %
До 2,0 см / Under 2.0 cm	9	1 / 11,1 %	57	12 / 21,1 %	39	5 / 12,8 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	17	6 / 35,3 %	44	12 / 27,3 %	12	3 / 25,0 %
Более 4,0 см / Above 4.0 cm	4	3 / 75,0 %	24	16 / 66,7 %	6	3 / 50,0 %
Всего / In total	30	10 / 33,3 %	125	40 / 32,0 %	57	11 / 19,3 %

Таблица 7. Частота рецидивов после ФДТ
Table 7. Relapse rate after PDT

Характеристика опухолевого процесса / Neoplastic process features	Первичный базальноклеточный рак / Primary basal cell skin cancer		Рецидивный базальноклеточный рак кожи / Recurrent basal cell skin cancer	
	Всего / In total	Рецидивы, абс., % / Relapses, abs., %	Всего / In total	Рецидивы, абс., % / Relapses, abs., %
До 2,0 см / Under 2.0 cm	183	4 / 2,2 %	105	18 / 17,1 %
От 2,0 см до 4,0 см / From 2.0 to 4.0 cm	105	10 / 9,5 %	73	21 / 28,8 %

сохранялся 1–3 суток. Далее формировался струп, который отторгался через 2–4 недели с последующей эпителизацией тканей в течение 4–6 недель.

Длительность наблюдения за больными составила от 6 мес. до 5 лет (в среднем $38 \pm 3,6$ мес.). Количество рецидивов, которые были диагностированы у пациентов во всех исследуемых группах, представлены в табл. 4, при этом достоверной зависимости процента рецидивов от применяемого фотосенсибилизатора не было установлено ($p > 0,005$).

Детальный анализ случаев рецидива заболевания в зависимости от распространенности опухолевого процесса и от предшествующего лечения представлен в таблицах ниже (табл. 5, 6).

При анализе полученных данных, установлено, что процент рецидивов был минимальным при использовании всех ФС у пациентов, которым ФДТ проводилась по поводу впервые установленного БКРК до 2,0 см в наибольшем измерении, и составил 5,0 % при использовании ФС фотодитазин, 2,3 % при использовании ФС Фотолон и 1,3 % при использовании ФС фоторан. При распространенности процесса от 2,0 см до 4,0 см процент рецидивов увеличился и составил соответственно 7,1 %, 11,1 % и 8,1 %.

При ФДТ местно-распространенных новообразований (более 4,0 см) в исследуемых группах у 25,0 %, 35,7 % и 40,0 % соответственно развились рецидивы заболевания, которые, в большинстве случаев были краевые и/или ограниченных размеров. Проведение последующих процедур ФДТ в таких ситуациях позволяло достичь полной регрессии или стабилизации процесса, т.е., ФДТ была вариантом паллиативной помощи больным с рецидивирующим течением заболевания.

Не менее важна и актуальна оценка эффективности фотодинамической терапии при лечении так называемых рецидивных опухолей кожи, так как многие методики лечения, например, такие как, лучевая терапия, нельзя использовать повторно из-за развития необратимых побочных реакций или неудовлетворительных косметических результатов, а также риска развития индуцированных лучевой терапией опухолей [21].

В табл. 6 представлены результаты лечения рецидивных злокачественных образований кожи при ФДТ с использованием производных хлорина Е6 в зависимости от распространенности процесса.

Прослеживается аналогичная тенденция: при размерах опухолевых очагов до 2,0 см процент повторных рецидивов меньше и составляет 11,1 %, 21,1 % и 12,8 %. При лечении новообразований более 2,0 см до 4,0 см результаты оказались следующие: 35,3 %, 27,3 % и 25,0 % рецидивов в зависимости от применяемого ФС.

Таким образом, полученные в исследовании данные показали, что результаты лечения методом хло-

рин Е6-ФДТ зависят от распространенности (стадии) заболевания и наличия или отсутствия предшествующего лечения (табл. 7).

Процент рецидивов был достоверно ниже при использовании всех ФС у пациентов, которым ФДТ проводилась по поводу впервые установленного БКРК начальных стадий (новообразования до 2,0 см) и составил 2,2 % (4 пациента из 183), а при распространенности процесса более 2,0 см и до 4,0 см было диагностировано 9,5 % рецидивов (10 из 105 больных) ($\chi^2 = 7,34$; $p < 0,007$).

В результатах лечения рецидивных злокачественных образований кожи методом ФДТ с использованием производных хлорина Е6 при размерах опухолевых очагов до 2,0 см процент повторных рецидивов также был меньше и составил 17,1 % (18 из 105 больных), чем при лечении новообразований более 2,0 см и до 4,0 см, где этот процент составил 28,8 % (21 из 73 пациентов) ($\chi^2 = 3,4$; $p < 0,065$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что хлорин Е6-ФДТ – эффективный метод лечения первичного и рецидивного БКРК в самостоятельном варианте.

Результаты лечения методом хлорин Е6-ФДТ зависят от ряда факторов, в том числе от распространенности (стадии) заболевания и наличия или отсутствия предшествующего лечения, т.е. чем больше стадия распространения заболевания, тем достоверно чаще (в 2,2 % против 9,5 %) наступает рецидив заболевания, а лечение рецидивных новообразований в большем проценте случаев (17,1 % против 28,8 %) сопровождается повторным рецидивированием.

При ФДТ нет необходимости в анестезиологическом пособии, что является приоритетным преимуществом при лечении соматически ослабленных больных. Более того, при неблагоприятной локализации базальноклеточного рака кожи и в ситуациях, когда возможности традиционных методов ограничены, ФДТ благодаря своим преимуществам становится альтернативным методом лечения этой категории пациентов.

Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда (фотодитазин, фотолон, фоторан) обладают высокой фотодинамической активностью и терапевтической эффективностью, не имеют гематологической, нефро- и гепатотоксичности, быстро выводятся из организма и, благодаря высокому клиренсу, не вызывают длительной фотосенсибилизации, что полностью решает проблему длительной кожной фототоксичности, являющейся основным недостатком при применении ФС других классов, таких как фталоцианины или гематопорфирины.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020, 252 с.
2. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):303–317. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
3. Castrisio G, Lewandowski R. Narrative review of the epidemiology/biology of basal cell carcinoma: a need for public health consensus. *ANZ J Surg*. 2021 Jun;91(6):1098–1103. <https://doi.org/10.1111/ans.16522>
4. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 May 30;111(22):389–395. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389>
5. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011 Aug;61(4):250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
6. Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 May;3(5):380–387. <https://doi.org/10.1038/nrc1071>
7. Гамаюнов С.В., Корчагина К.С. Локальные методы терапии базально-клеточного рака кожи. Эффективная фармакотерапия. 2016;(39):74–83.
8. Трухачева Т. В., Шляхтин С. В., Исаков Г. А., Истомин Ю. П. Фотолон – новое средство для фотодинамической терапии. Минск, РУП «Белмедпрепараты». 2009, 64 с.
9. Шляхтин С.В., Трухачева Т.В., Исаков Г.А., Федорук С.Л., Семак И.В. Фармакокинетика и биодоступность фотосенсибилизатора фотолон (экспериментальное исследование). Вестник БГУ. Серия 2: Химия. Биология. География. 2011;(1):62–68.
10. Чан Тхи Хай Иен, Раменская Г. В., Оборотова Н. А. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей. Российский биотерапевтический журнал. 2009;8(4):99–105.
11. Титов К. С., Красноруцкий А. В., Нагаева М. В. Нехирургические методы лечения базально-клеточного рака кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(1):13–17. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801113>
12. Волгин В. Н., Странадко Е. Ф., Кагоянц Р. В. Результаты лечения различных морфологических типов рака кожи ЛОР-органов методом фотодинамической терапии. Саратовский научно-медицинский журнал 2014;10(3):555–558.
13. Странадко Е. Ф., Рябов М. В., Дуванский В. А. Фотодинамическая терапия в лечении рака кожи критических анатомических локализаций. Вестник последипломного медицинского образования. 2019;(1):118–121.
14. Филоненко Е. В. Физические методы в лечении больных раком кожи. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;(2(8)):100–105.
15. Церковский Д. А., Мазуренко А. Н., Петровская Н. А., Артемьева Т. П. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон. *Biomedical Photonics*. 2017;6(1):12–19. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-1-12-19>
16. Каплан М. А., Капинус В. Н., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Шубина А. М., Боргуль О. В. и др. Фотодинамическая терапия: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;3(1):8–14.
17. Капинус В. Н., Каплан М. А., Сокол Н. И., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Каприн А. Д. и др. Предикторы рецидивов базальноклеточного рака кожи после проведения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон. Лазерная медицина. 2019;23(4):28–37. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2019-23-4-28-37>
18. Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи головы и шеи с дополнительным внутритканевым лазерным облучением. *Biomedical Photonics*. 2017;6(4):20–26. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-20-26>
19. Капинус В. Н., Каплан М. А., Спиченкова И. С., Ярославцева-Исаева Е. В., Шубина А. М., Горанская Е. В. Возможности фотодинамической терапии при лечении рецидивов базально-клеточного рака кожи. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013;2(4):40–44.
20. Капинус В. Н., Каплан М. А. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика базально-клеточного рака кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2011;9(2):48–52.
21. Braunstein S, Nakamura JL. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol*. 2013;3:73. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00073>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of FSBI "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2020, 252 p. (In Russ.).

2. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):303–317. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
3. Castrisio G, Lewandowski R. Narrative review of the epidemiology/biology of basal cell carcinoma: a need for public health consensus. *ANZ J Surg.* 2021 Jun;91(6):1098–1103. <https://doi.org/10.1111/ans.16522>
4. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May 30;111(22):389–395. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389>
5. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011 Aug;61(4):250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
6. Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003 May;3(5):380–387. <https://doi.org/10.1038/nrc1071>
7. Gamayunov SV, Korchagina KS. Local therapeutic methods for basal cell carcinoma. *Effective Pharmacotherapy.* 2016;(39):74–83.
8. Trukhacheva TV, Shlyakhtin SV, Isakov GA, Istomin YuP. Photolon is a new tool for photodynamic therapy. *Minsk, RUE "Belmed-preparaty".* 2009, 64 p.
9. Shlyakhtin SV, Trukhacheva TV, Isakov GA, Fedoruk SL, Semak IV. Pharmacokinetics and bioavailability of photolon photosensitizer (experimental study). *Bulletin of BSU. Series 2: Chemistry. Biology. Geography.* 2011;(1):62–68.
10. Chan Thi Hai Yen, Ramenskaya GV, Oborotova NA. Chlorin derivatives in cancer photodynamic therapy. *Russian Biotherapeutic Journal.* 2009;8(4):99–105.
11. Titov KS, Krasnorutskiy AV, Nagaeva MV. Non-surgical treatment of basal cell skin cancer. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2019;18(1):13–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kinderma20191801113>
12. Volgin VN, Stranadko EF, Kagoyants RV. Results of treatment of various morphological types of skin cancer of ENT organs by photodynamic therapy. *Saratov Journal of Medical Science* 2014;10(3):555–558. (In Russ.).
13. Stranadko Eph, Riabov MV, Duvansky VA. Photodynamic therapy in the treatment of critical localizations of skin cancer. *Bulletin of postgraduate medical education.* 2019;(1):118–121. (In Russ.).
14. Filonenko EV. Physical methods in the treatment of skin cancer patients. *Medical Technologies. Evaluation and Selection.* 2012;(2(8)):100–105. (In Russ.).
15. Tzerkovsky DA, Mazurenko AN, Petrovskaya NA, Artemyeva TP. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for basal cell carcinoma. *Biomedical Photonics.* 2017;6(1):12–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-1-12-19>
16. Kaplan MA, Kapinus VN, Yaroslavl'tseva-Isayeva EV, Spichenkova IS, Shubina AM, Borgul OV, et al. Photodynamic therapy: development of methods and clinical applications in FSI MRRC MOH. *Photodynamic Therapy and Photodyagnosis.* 2014;3(1):8–15. (In Russ.).
17. Kapinus VN, Kaplan MA, Sokol NI, Yaroslavl'tseva-Isayeva EV, Spichenkova IS, Kaprin AD, et al. Predictors of basal cell skin cancer recurrences after photodynamic therapy with Photolon photosensitizer. *Laser Medicine.* 2019;23(4):28–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2019-23-4-28-37>
18. Kapinus VN, Kaplan MA, Yaroslavl'tseva-Isayeva EV, Spichenkova IS. Photodynamic therapy for head and neck basal cell skin cancer with additional interstitial laser irradiation. *Biomedical Photonics.* 2017;6(4):20–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-20-26>
19. Kapinus VN, Kaplan MA, Spichenkova IS, Yaroslavl'tseva-Isayeva EV, Shubina AM, Goranskaia EV. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of recurrent basal cell carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2013;2(4):40–44. (In Russ.).
20. Kapinus VN, Kaplan MA. Photodynamic therapy and fluorescent diagnostics of skin basal cell carcinoma. *Clinical dermatology and Venereology.* 2011;9(2):48–52. (In Russ.).
21. Braunstein S, Nakamura JL. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol.* 2013;3:73. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00073>

Информация об авторах:

Капинус Виктория Николаевна ✉ – к.м.н., старший научный сотрудник, врач отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>, SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539, Scopus Author ID: 57201720495

Каплан Михаил Александрович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 9909-9583, AuthorID: 94999

Ярославцева-Исаева Елена Викторовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4647-0289>, SPIN: 6691-8332, AuthorID: 489982

Спиценкова Ирина Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник отделения ФДД и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 1505-8168, AuthorID: 441955

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Information about authors:

Viktoriya N. Kapinus ✉ – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow at the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8673-494X>, SPIN: 2551-0594, AuthorID: 924539, Scopus Author ID: 57201720495

Mikhail A. Kaplan – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 9909-9583, AuthorID: 94999

Elena V. Yaroslavtseva-Isayeva – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4647-0289>, SPIN: 6691-8332, AuthorID: 489982

Irina S. Spichenkova – Cand. Sci. (Med.), research fellow at the Department of FDD and therapy A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 1505-8168, AuthorID: 441955

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation, general manager National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Вклад авторов:

Капинус В. Н. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, проведение сеансов ФДТ, написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Каплан М. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Ярославцева-Исаева Е. В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, техническое редактирование, проведение сеансов ФДТ;

Спиченкова И. С. – техническое редактирование, проведение сеансов ФДТ;

Иванов С. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Authors contribution:

Kapinus V. N. – research concept and design, material processing, data analysis and interpretation, conducting the PDT sessions, text writing, bibliography design, illustration preparation;

Kaplan M. A. – concept and design of research, scientific editing;

Yaroslavtseva-Isayeva E. V. – concept and design of research, scientific editing, technical editing, conducting PDT sessions;

Spichenkova I. S. – technical editing, conducting the PDT sessions;

Ivanov S. A. – concept and design of the research, scientific editing.



ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ ГЕРЕНА И ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ У КРЫС

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова[✉], И. В. Нескубина, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, П. С. Качесова, Л. А. Немашкалова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние сахарного диабета (СД) на содержание инсулиноподобных факторов роста (insulin like growth factor, далее – IGF) и белков-переносчиков инсулиноподобных факторов роста (insulin like growth factor-binding protein, далее – IGFBP) в ткани опухоли и ее перифокальной зоны у крыс обоего пола.

Материалы и методы. Нелинейные белые крысы обоего пола были разделены на группы по 8 особей: контрольную – рост карциномы Герена, основную – рост карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального СД животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Через 10 дней роста карциномы Герена у животных в опухоли и перифокальной зоне ИФА методом определяли содержание IGF и IGFBP.

Результаты. У самок как в опухоли, так и в перифокальной зоне СД вызывает повышение уровня глюкозы в 1,8 раза ($p < 0,05$) и в 8,1 раза соответственно, но разнонаправленные изменения содержания инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) – повышение в 6,3 раза в опухоли и снижение в 3,2 раза в перифокальной зоне, в результате чего при небольших объемах первичного узла опухоль оказалась более «агрессивной» и активно метастазировала. У самок индуцированный СД способствует снижению уровня глюкозы, инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-II) и белка-переносчика инсулиноподобного фактора роста 2 (IGFBP-2) в самой карциноме в 8,4 раза, в 3,1 раза и в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно, и увеличивает содержание IGF-I и IGFBP-2 в 1,4 раза и в 1,3 раза ($p < 0,05$), без изменения концентрации глюкозы в перифокальной зоне, в результате чего объемы опухолей превышают показатели при стандартном росте, без метастазирования в висцеральные органы.

Заключение. При росте карциномы Герена на фоне СД выявлены половые особенности изменения уровня глюкозы и IGF как в опухоли, так и в ее перифокальной зоне, которые могут обуславливать различия в динамике роста опухоли у самок и самок крыс.

Ключевые слова:

сахарный диабет, карцинома Герена, IGF, IGFBP, крысы, самцы, самки

Для корреспонденции:

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Качесова П. С., Немашкалова Л. А. Влияние сахарного диабета на содержание инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне у крыс. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 44–52. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-4>.

Статья поступила в редакцию 05.04.2021; одобрена после рецензирования 04.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Качесова П. С., Немашкалова Л. А., 2021

EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON LEVELS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR CARRIER PROTEINS IN GUERIN'S CARCINOMA AND IT'S PERIFOCAL TISSUE IN RATS

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova✉, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, P. S. Kachesova, L. A. Nemashkalova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Diabetes mellitus (DM) is considered an independent risk factor for higher cancer incidence and death rates. The system of insulin-like growth factors and their carrier proteins (IGF and IGFBP) and hyperglycemia create favorable conditions for the proliferation and metastasis of cancer cells.

Materials and methods. Outbred male and female rats were divided into groups ($n = 8$ each): controls – with Guerin's carcinoma; main group – Guerin's carcinoma growing in presence of DM. Experimental DM was reproduced in animals by the single intraperitoneal alloxan injection (150 mg/kg body weight). After 10 days of the carcinoma growth, levels of IGF and IGFBP in the tumor and in its perifocal area were measured using ELISA.

Results. DM in females upregulated levels of glucose both in the tumor and in perifocal tissues by 1.8 ($p < 0.05$) and 8.1 times, respectively, but caused opposite changes in IGF-I – its increase by 6.3 times in the tumor and decrease by 3.2 times in the perifocal area; as a result, such tumors with small primary nodes were more "aggressive" and actively metastasized. In males, induced DM downregulated levels of glucose, IGF-II and IGFBP2 in the carcinoma by 8.4, 3.1 and 1.7 ($p < 0.05$) times, respectively, and increased levels of IGF-I and IGFBP2 by 1.4 and 1.3 times ($p < 0.05$) in the perifocal area without changing glucose levels; as a result, tumor volumes exceeded the values in the standard growth, without metastasizing into visceral organs.

Conclusion. We revealed gender differences in changing levels of glucose and IGF both in the tumor and in its perifocal tissue in rats with Guerin's carcinoma growing in presence of DM; these differences could determine different tumor growth dynamics in male and female rats.

Keywords:

diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, IGF, IGFBP, rats, males, females

For correspondence:

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Kachesova P. S., Nemashkalova L. A. Effect of diabetes mellitus on levels of insulin-like growth factors and their carrier proteins in Guerin's carcinoma and its perifocal tissue in rats. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 44–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-4>.

The article was submitted 05.04.2021; approved after reviewing 04.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость, как сахарным диабетом (СД), так и раком значительно возросла в последние годы из-за изменения образа жизни и увеличения продолжительности жизни. Большое количество эпидемиологических данных указывает на то, что СД считается независимым фактором риска увеличения частоты возникновения и смерти разнородных типов рака [1]. Рак может быть связан с нарушением обмена веществ, вызванным как внутренними, так и внешними факторами [2; 3]. Хотя биологические механизмы до конца не изучены, исследования подтвердили, что ось инсулин/инсулиноподобный фактор роста (IGF), гипергликемия, воспалительные цитокины и половые гормоны создают благоприятные условия для пролиферации и метастазирования раковых клеток. Ось инсулин/IGF активирует несколько метаболических и митогенных сигнальных путей. Гипергликемия дает энергию для роста раковых клеток. Воспалительные цитокины влияют на апоптоз раковых клеток [1].

У млекопитающих есть два типа IGF, которые являются ключевыми медиаторами соматического роста, дифференциации тканей и клеточных реакций на стресс. Таким образом, механизмы, регулирующие биодоступность IGF, важны как для нормального, так и для aberrантного развития. Одним из механизмов, который контролирует биодоступность IGF, является связывание циркулирующего IGF с рядом белков-переносчиков IGF (IGFBP), которые поддерживают IGF в стабильном, но не связывающем рецептор, состоянии [4]. IGFBP продлевают период полужизни IGF в кровотоке, транспортируют IGF к клеткам-мишеням и модулируют взаимодействие IGF с их поверхностными мембранными рецепторами посредством конкурентного ингибирования [5]. Следует отметить, что IGFBP также могут выполнять различные независимые от IGF функции. Опухоли часто требуют гиперактивности системы IGF, как средства развития неопластического процесса. Сверхэкспрессия аутокринного/паракринного IGF опухолевыми клетками или поддерживающими стромальными клетками служит для стимуляции прогрессирования рака [4]. Изменения в концентрации циркулирующего инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) также могут быть результатом заболевания печени, почечной дисфункции и СД [6]. Для пациентов с СД характерны более высокие уровни IGF-I, что делает их более восприимчивым к повышенному риску развития многих типов рака, таких как рак прямой кишки, молочной железы и простаты. Кроме того, многие исследования показали, что IGF-I чаще экспрессируется в клетках рака молочной железы, чем в других типах рака, что может быть связано с тканевой специфичностью [7].

Определение биологически активных веществ непосредственно в опухолевой ткани, а также экспериментальные исследования с использованием различных моделей опухолей могут позволить более глубоко понять механизмы нарушений, приводящих к активации или угнетению злокачественного роста [8; 9].

Цель исследования: изучить влияние сахарного диабета на содержание IGF и IGFBP в ткани опухоли и ее перифокальной зоне у крыс обоего пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены белые нелинейные крысы обоего пола весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», а также приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 "Об утверждении правил лабораторной практики". Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные каждого пола были разделены на группы по 8 особей: контрольную – рост перевивной карциномы Герена, основную – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения экспериментального СД животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Далее в течение недели у них измеряли содержание глюкозы в крови. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы средний показатель глюкозы в крови составил $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе – $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Опухоль Герена перевивали подкожно по 0,5 мл в разведении 1:5 в физиологическом растворе. Через 3 дня после перевивки регистрировали рост подкожного опухолевого узла. Эвтаназию животных проводили через 10 дней. В гомогенатах тканей опухоли и перифокальной зоны у животных всех групп определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) содержание инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I), инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-II), IGFBP-1, IGFBP-2 (Mediagnost, Germany) и биохимическим (гексокиназным) методом содержание глюкозы (Ольвекс Диагностикум, Россия), рассчитывали соотношение IGF к связывающим их белкам.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные о содержании IGF и IGFBP представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), медианы и 25 % и 75 % перцентилей (Me; 25 % и 75 % перцентили). Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что СД у самцов стимулировал рост перевивной карциномы Герена, в результате чего объемы опухоли через 15 дней превышали показатели в контрольной группе в 1,8 раза ($p < 0,05$). У самок на фоне СД подкожный компонент опухоли, оказался меньше в 1,5 раза через 10 дней и в 1,3 раза ($p < 0,05$) через 15 дней, однако выявлено метастатическое поражение внутренних органов – яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины.

Далее обращало внимание различное содержание глюкозы и IGFs в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне у самцов и самок контрольной группы (табл. 2). Так, у самцов в опухоли уровни глюкозы, IGF-I и IGFBP-2 оказались в среднем в 2,1 раза выше, а IGF-II в 1,6 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с уровнем у самок, тогда как в перифокальной зоне уровень глюкозы был в 3,0 раза выше, а IGF-I – в 5,0 раз ниже, по сравнению с уровнем у самок (табл. 2).

В основной группе при росте карциномы Герена на фоне СД также отмечены половые различия в содержании исследованных показателей: у самцов в опухоли уровень глюкозы, IGF-I, IGF-II и IGFBP-1 оказался ниже, в 6,9 раза, в 4,6 раза, в 1,3 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с самками. В перифокальной зоне ситуация оказалась несколько иной. Несмотря на сниженное в 2,5 раза содержание глюкозы у самцов, по сравнению

с самками, уровень IGF-II, IGFBP-1 и IGFBP-2 оказался выше в 1,9 раза, в 2,1 раза и в 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$).

У самок крыс основной группы в образцах карциномы уровень глюкозы был выше в 1,8 раза ($p < 0,05$), IGF-I в 6,3 раза и IGFBP-1 в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у животных контрольной группы (табл. 2). У самок основной группы в карциноме не установлено достоверных отличий в уровне IGF-II и IGFBP-2 по сравнению с показателями контрольной группы.

У самок крыс основной группы перифокальная зона также имела свои метаболические особенности, по сравнению с показателями при стандартном росте у контрольной группы. Несмотря на то, что уровень глюкозы в перифокальной зоне самок основной группы превышал показатели контрольной группы в 8,1 раза, содержание IGF-I и IGF-II оказалось ниже в 3,2 раза и в 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно, а уровень IGFBP 1-ого и 2-ого не имели значимых отличий.

В опухоли самцов основной группы уровень глюкозы был в 8,4 раза ниже, чем в контрольной, также как и содержание IGF-II и IGFBP-2 – в 3,1 раза и в 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрации IGF-I и IGFBP-1 в карциноме Герена при стандартном росте и на фоне СД не имели значимых отличий. Уровень глюкозы и IGF-II в перифокальной зоне у самцов основной группы не имели значимых отличий от показателей в контрольной группе, тогда как IGF-I, IGFBP-1 и IGFBP-2 оказались повышены в 1,4 раза, в 2 раза и в 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$).

IGFBP связывают IGF, тем самым продлевая период их полужизни в сыворотке, и проявляют ингибирующие свойства по отношению к рецептору, поэтому нами было рассчитано соотношение содержания IGF к связывающим их белкам. Установлено, что у самок основной группы в опухолевой ткани возросли коэффициенты IGF-I/IGFBP-1 и IGF-I/IGFBP-2 в 3,8 раза и в 5,3 раза соответственно, а IGF-II /IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-2 снизились в 1,8 раза и в 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3).

В перифокальной зоне коэффициенты IGF-I/IGFBP-1 и IGF-I/IGFBP-2 у самок основной группы оказались

Таблица 1. Объем подкожного компонента карциномы Герена (см3) в различные сроки от момента перевивки опухоли
Table 1. The volume of the subcutaneous component of Guerin's carcinoma (cm3) at various times from the moment of tumor transplantation

Образец / Sample	10 сутки после перевивки / 10 days after injection		15 сутки после перевивки / 15 days after injection	
	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males
Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	23,6 $\pm$ 2,5	15,5 $\pm$ 1,5	50,4 $\pm$ 5,0	40,7 $\pm$ 3,9
Опухоль Герена + сахарный диабет / Guerin's carcinoma + DM	15,98 $\pm$ 1,6 ¹	17,3 $\pm$ 1,6	39,35 $\pm$ 3,8 ¹	75,1 $\pm$ 6,7 ¹

Примечание: ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с опухолью Герена в самостоятельном варианте ($p < 0,05$).

Note: ¹ – statistically significant differences compared to Guerin's tumor in an independent variant ($p < 0,05$).

ниже, чем в контрольной в 2,6 раза и в 3 раза соответственно, а IGF-II /IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-2 не имели значимых отличий.

Коэффициент IGF-I/IGFBP-2 в опухолевой ткани у самцов основной группы был в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), а IGF-II /IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-2 оказались в 3,3 раза и в 1,8 раза ($p < 0,05$) ниже, по сравнению с показателями в группе контроля. Коэффициенты IGF-I/IGFBP-1 и IGF-II /IGFBP-1 в перифокальной зоне самцов основной группы были ниже в 1,3 раза и в 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с показателями в контрольной группе.

Следует отметить, что СД стимулировал рост перививной карциномы Герена у животных обоего пола, однако разными путями. В то время, как у самцов

установлено увеличение объема подкожной опухоли, у самок выявлено повышение биологической агрессивности с усилением метастазирования на фоне меньшего объема первичного узла. Содержание в опухоли и перифокальной зоне глюкозы, IGF и связывающих их белков у животных контрольных и основных групп также свидетельствует о половой специфичности исследованных параметров, а также о различном влиянии СД на метаболизм растущей карциномы в зависимости от пола животных. У самцов контрольной группы в образцах опухоли установлено более высокое содержание глюкозы, IGF-I, IGF-II и IGFBP-2, по сравнению с показателями самок, однако при росте опухоли на фоне СД, содержание глюкозы, IGF и связывающих их белков оказалось

Таблица 2. Содержание инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков (нг/г ткани) в опухоли и ее перифокальной зоне у крыс с карциномой Герена ($M \pm m$; Me; 25 %; 75 % перцентили)
Table 2. The content of insulin-like growth factors and their carrier proteins (ng/g of tissue) in the carcinoma and it's perifocal zone in rats with Guerin carcinoma ($M \pm m$; Me; 25%; 75% percentiles)

	Опухоль Герена (контроль) / Guerin's carcinoma (Control)		Опухоль Герена + сахарный диабет (основная группа) / Guerin's carcinoma + DM (main group)	
	Опухоль / Carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль / Carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone
Самки / Females				
Глюкоза / Glucose	2,1 $\pm$ 0,18 ^{2,3} 2,08; 1,98; 2,15	0,47 $\pm$ 0,03 ³ 0,48; 0,43; 0,5	3,8 $\pm$ 0,35 ^{1,3} 3,8; 3,7; 3,9	3,8 $\pm$ 0,31 ^{1,3} 3,8; 3,75; 3,85
IGF-I	3,9 $\pm$ 0,31 ^{2,3} 3,88; 2,66; 4,18	26,6 $\pm$ 2,1 ³ 28,2; 23,3; 29,9	24,5 $\pm$ 2,1 ^{1,2,3} 24,2; 23,7; 25,2	8,3 $\pm$ 0,67 ¹ 8,2; 7,9; 8,8
IGF-II	9,0 $\pm$ 0,7 ^{2,3} 8,89; 8,43; 9,61	26,9 $\pm$ 2,4 27,8; 24,2; 29,5	7,8 $\pm$ 6,5 ² 7,81; 7,79; 7,83	19,7 $\pm$ 1,5 ^{1,3} 20,4; 18,0; 21,5
IGFBP-1	4,4 $\pm$ 0,41 ² 4,48; 3,83; 4,9	7,4 $\pm$ 0,68 7,35; 6,75; 8,05	7,3 $\pm$ 0,63 ^{1,3} 7,38; 7,02; 7,69	6,0 $\pm$ 0,5 ³ 5,37; 4,25; 7,83
IGFBP-2	13,4 $\pm$ 1,1 ^{2,3} 13,2; 12,7; 14,1	33,5 $\pm$ 3,34 33,0; 24,4; 42,5	15,2 $\pm$ 1,1 ² 15,3; 15,0; 15,5	27,0 $\pm$ 2,4 ³ 24,4; 20,7; 32,6
Самцы / Males				
Глюкоза / Glucose	4,6 $\pm$ 0,11 ² 4,6; 4,35; 4,85	1,4 $\pm$ 0,04 1,4; 1,3; 1,5	0,55 $\pm$ 0,01 ^{1,2} 0,56; 0,53; 0,58	1,5 $\pm$ 0,04 1,5; 1,4; 1,6
IGF-I	6,1 $\pm$ 0,50 5,44; 4,71; 7,44	5,0 $\pm$ 0,41 5,28; 3,88; 6,05	5,3 $\pm$ 0,19 ² 5,55; 4,8; 5,9	7,1 $\pm$ 0,36 ¹ 7,02; 6,24; 7,97
IGF-II	18,8 $\pm$ 1,19 ² 17,4; 15,5; 21,9	31,6 $\pm$ 1,6 31,2; 27,4; 35,6	6,0 $\pm$ 0,60 ^{1,2} 5,96; 4,88; 7,09	37,2 $\pm$ 2,2 37,2; 29,9; 44,4
IGFBP-1	3,8 $\pm$ 0,13 ² 3,78; 3,43; 4,1	6,2 $\pm$ 0,11 6,27; 5,96; 6,5	4,0 $\pm$ 0,31 ² 3,4; 3,3; 4,65	12,5 $\pm$ 1,3 ¹ 11,3; 9,7; 14,7
IGFBP-2	28,6 $\pm$ 2,8 ² 24,0; 19,3; 34,9	40,0 $\pm$ 3,3 42,8; 32,8; 47,2	16,6 $\pm$ 1,5 ^{1,2} 16,6; 14,0; 18,2	52,0 $\pm$ 4,8 ¹ 53,7; 49,4; 54,6

Примечание: статистически значимые отличия по сравнению: ¹ – с контрольной группой; ² – по сравнению с перифокальной зоной соответствующей группы; ³ – по сравнению с соответствующими показателями у самцов ($p < 0,05$).

Note: statistically significant differences compared to: ¹ – with the control group; ² – compared with the perifocal zone of the corresponding group;

³ – compared with the corresponding indicators in males ($p < 0,05$).

ниже. Мы предполагаем влияние половых стероидов на IGF-ось при росте карциномы Герена, как в самостоятельном варианте, так и на фоне СД. Подтверждением этого являются экспериментальные данные, свидетельствующие об ауторегуляции экспрессии IGF-1R в зависимости от рецепторов эстрогенов при раке молочной железы [10].

Индуктированный СД оказал модифицирующее влияние на содержание в опухоли исследованных компонентов в зависимости от пола животных. У самок основной группы в опухоли содержание глюкозы, IGF-I и IGFBP-1 оказалось выше, чем в контрольной группе, тогда как у самцов основной группы в карциноме уровень глюкозы оказался ниже, чем у животных соответствующей контрольной группы на фоне возросшего содержания IGF-II.

Предполагают, что трансформированный метаболизм – это общее свойство большинства злокачественных клеток [11]. Самая распространенная и одна из первых идентифицированных биохимических особенностей раковых клеток – это нехарактерный метаболизм глюкозы [12]. Высокая потребность в ней опухолевых клеток является результатом преимущественно используемого метаболического пути гликолиза. В сравнении с нормальными клетками, для раковых клеток характерно повышенное поглощение глюкозы и высокий уровень гликолиза [11]. В то

время как нормальные здоровые клетки почти полностью используют глюкозу для получения энергии, раковые клетки увеличивают потребление глюкозы в основном для производства постоянного источника гликолитических промежуточных продуктов для удовлетворения анаболической потребности пролиферирующих клеток [12].

Известно, что IGF-I и инсулин – это две структурно схожие молекулы с различающимися функциональными ролями [13]. Если инсулин, в первую очередь, действует эндокринным образом, регулируя метаболизм, то IGF играют различные роли в качестве эндокринных, паракринных и аутокринных факторов, которые способствуют росту, пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток [14]. Однако помимо стимулирования роста, IGF-I способствует гомеостазу глюкозы. Прямое воздействие на содержание глюкозы может происходить за счет активации рецепторов инсулина или гибридных рецепторов IGF-I [15].

Обращает на себя внимание тот факт, что у самок контрольной группы, при стандартном росте карциномы Герена, в опухоли было более высокое содержание глюкозы и более низкое содержание IGF-I, чем в перифокальной зоне. Однако в основной группе, при росте опухоли на фоне СД, установлено одинаково повышенное содержание глюкозы, сопровождающееся высоким уровнем IGF-I в карциноме

Таблица 3. Соотношение инсулиноподобных факторов роста и белков (усл.ед.) в опухоли и ее перифокальной зоне самцов крыс (M ± m)

Table 3. Ratio of insulin-like growth factors and proteins (conl.units) in the tumor and it's perifocal zone of male rats (M ± m)

	Опухоль Герена (контроль) / Guerin's carcinoma (control)		Опухоль Герена + сахарный диабет (основная группа) / Guerin's carcinoma + DM (main group)	
	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone	Опухоль Герена / Guerin's carcinoma	Перифокальная зона / Perifocal zone
Самки / Females				
IGF-I / IGFBP-1	0,9 ± 0,08 ^{2,3}	3,6 ± 0,31 ³	3,4 ± 0,31 ^{1,2,3}	1,4 ± 0,12 ^{1,3}
IGF-I / IGFBP-2	0,3 ± 0,03 ^{2,3}	0,9 ± 0,08 ³	1,6 ± 0,15 ^{1,2,3}	0,3 ± 0,02 ^{1,3}
IGF-II / IGFBP-1	2,0 ± 0,18 ^{2,3}	3,6 ± 0,35 ³	1,1 ± 0,099 ^{1,2,3}	3,3 ± 0,29
IGF-II / IGFBP-2	0,7 ± 0,04	0,8 ± 0,07	0,5 ± 0,04 ^{1,2}	0,7 ± 0,06
Самцы / Males				
IGF-I / IGFBP-1	1,6 ± 0,15 ²	0,8 ± 0,07	1,3 ± 0,11 ²	0,6 ± 0,05 ¹
IGF-I / IGFBP-2	0,2 ± 0,02 ²	0,1 ± 0,01	0,3 ± 0,02 ^{1,2}	0,1 ± 0,01
IGF-II / IGFBP-1	4,9 ± 0,43	5,1 ± 0,43	1,5 ± 0,14 ^{1,2}	3,0 ± 0,29 ¹
IGF-II / IGFBP-2	0,7 ± 0,06	0,8 ± 0,06	0,4 ± 0,03 ^{1,2}	0,7 ± 0,05

Примечание: статистически значимые отличия по сравнению: ¹ – с контрольной группой; ² – по сравнению с перифокальной зоной соответствующей группы; ³ – по сравнению с соответствующими показателями у самцов ($p < 0,05$).

Note: statistically significant differences compared to: ¹ – with the control group; ² – compared with the perifocal zone of the corresponding group;

³ – compared with the corresponding indicators in males ($p < 0.05$).

и пониженным в зоне ее окружающей. При этом у самцов контрольной и основной групп аналогичных закономерностей в содержании глюкозы и IGF-I как в опухоли, так и в перифокальной зоне не выявлено.

С одной стороны, IGFBP связывают IGF и ограничивают активность фактора роста, продлевая период их жизни, однако с другой стороны известно, что IGFBP обладают собственной IGF-независимой активностью. Механизмы, лежащие в основе этих независимых от IGF действий, включают: связывание с рядом рецепторов клеточной поверхности для активации внутриклеточных сигнальных путей, а также транслокацию IGFBP в клетку, позволяющую этим белкам проявлять свои действия в цитоплазме или проникать в ядро [13]. При росте карциномы Герена в контрольной и основной группах в перифокальной зоне установлено существенное повышение, по сравнению с образцами опухолей, уровня IGFBP-2, как у самок, так и в большей мере у самцов. Тот факт, что IGFBP-2 значительно экспрессирован в быстро делящихся клетках, характеризующихся большой подвижностью,

свидетельствует о высокой метаболической активности перифокальной зоны опухоли, которая у животных основной группы перенасыщена глюкозой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования влияния СД на систему IGF при росте карциномы Герена свидетельствуют о половых особенностях изменений уровня глюкозы, IGF и связывающих их белков в опухоли и в окружающем ее регионе. У самок, как в опухоли, так и в перифокальной зоне СД вызывает повышение уровня глюкозы, но разнонаправленные изменения содержания IGF-I, в результате чего при небольших объемах первичного узла опухоль активно метастазирует. У самцов СД способствует снижению уровней глюкозы, IGF и IGFBP-2 в самой карциноме и увеличивает содержание IGF и IGFBP-2 без изменения концентрации глюкозы в перифокальной зоне, в результате чего объемы опухолей превышают показатели при стандартном росте.

Список источников

1. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
2. Gonzalez-Molina J, Gramolelli S, Liao Z, Carlson JW, Ojala PM, Lehti K. MMP14 in Sarcoma: A Regulator of Tumor Microenvironment Communication in Connective Tissues. *Cells*. 2019 Aug 28;8(9):991. <https://doi.org/10.3390/cells8090991>
3. Yang Y, Yang T, Liu S, Cao Z, Zhao Y, Su X, et al. Concentrated ambient PM2.5 exposure affects mice sperm quality and testosterone biosynthesis. *PeerJ*. 2019;7:e8109. <https://doi.org/10.7717/peerj.8109>
4. Argon Y, Bresson SE, Marzec MT, Grimberg A. Glucose-Regulated Protein 94 (GRP94): A Novel Regulator of Insulin-Like Growth Factor Production. *Cells*. 2020 Aug 6;9(8):1844. <https://doi.org/10.3390/cells9081844>
5. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med*. 2016 Apr 1;8(4):363–374. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506106>
6. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3450–3458. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>
7. Collins KK. The diabetes-cancer link. *Diabetes Spectr*. 2014 Nov;27(4):276–280. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.4.276>
8. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Шатова Ю. С., Комарова Е. Ф., Верескунова М. И. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2013;(7-3):560–564.
9. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Сагакянц А. Б., Протасова Т. П. О расширении вариантов использования мышей Balb/c nude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека in vivo. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):28–35. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>
10. Sarfstein R, Pasmanik-Chor M, Yeheskel A, Edry L, Shomron N, Warman N, et al. Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) translocates to nucleus and autoregulates IGF-IR gene expression in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2012 Jan 20;287(4):2766–2776. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.281782>
11. Dyshlovoy SA, Pelageev DN, Hauschild J, Sabutskii YE, Khmelevskaya EA, Krisp C, et al. Inspired by Sea Urchins: Warburg Effect Mediated Selectivity of Novel Synthetic Non-Glycoside 1,4-Naphthoquinone-6S-Glucose Conjugates in Prostate Cancer. *Mar Drugs*. 2020 May 11;18(5):251. <https://doi.org/10.3390/md18050251>
12. Pant K, Richard S, Peixoto E, Gradilone SA. Role of Glucose Metabolism Reprogramming in the Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:113. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00113>
13. Poreba E, Durzynska J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional

regulation and DNA damage response. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020 Jun;784:108307. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108307>

14. Allard JB, Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:117. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>

15. Vassilakos G, Lei H, Yang Y, Puglise J, Matheny M, Durzynska J, et al. Deletion of muscle IGF-I transiently impairs growth and progressively disrupts glucose homeostasis in male mice. *FASEB J*. 2019 Jan;33(1):181–194. <https://doi.org/10.1096/fj.201800459R>

References

- Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227–238. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i6.227>
- Gonzalez-Molina J, Gramolelli S, Liao Z, Carlson JW, Ojala PM, Lehti K. MMP14 in Sarcoma: A Regulator of Tumor Microenvironment Communication in Connective Tissues. *Cells*. 2019 Aug 28;8(9):991. <https://doi.org/10.3390/cells8090991>
- Yang Y, Yang T, Liu S, Cao Z, Zhao Y, Su X, et al. Concentrated ambient PM2.5 exposure affects mice sperm quality and testosterone biosynthesis. *PeerJ*. 2019;7:e8109. <https://doi.org/10.7717/peerj.8109>
- Argon Y, Bresson SE, Marzec MT, Grimberg A. Glucose-Regulated Protein 94 (GRP94): A Novel Regulator of Insulin-Like Growth Factor Production. *Cells*. 2020 Aug 6;9(8):1844. <https://doi.org/10.3390/cells9081844>
- Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med*. 2016 Apr 1;8(4):363–374. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506106>
- Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3450–3458. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1257>
- Collins KK. The diabetes-cancer link. *Diabetes Spectr*. 2014 Nov;27(4):276–280. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.4.276>
- Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Shatova YS, Komarova EF, Vereskunova MI, et al. The sex hormone's and prolactin's level in the tissue of breast cancer among the patients of different age. *Fundamental Research*. 2013;(7-3):560–564. (In Russ.).
- Zhukova GV, Shikhliarova AI, Sagakyants AB, Protasova TP. about expanding options for using BALB/c nude mice for experimental study of human malignant tumors in vivo. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4>
- Sarfstein R, Pasmanik-Chor M, Yeheskel A, Edry L, Shomron N, Warman N, et al. Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) translocates to nucleus and autoregulates IGF-IR gene expression in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2012 Jan 20;287(4):2766–2776. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.281782>
- Dyshlovoy SA, Pelageev DN, Hauschild J, Sabutskii YE, Khmelevskaya EA, Krisp C, et al. Inspired by Sea Urchins: Warburg Effect Mediated Selectivity of Novel Synthetic Non-Glycoside 1,4-Naphthoquinone-6S-Glucose Conjugates in Prostate Cancer. *Mar Drugs*. 2020 May 11;18(5):251. <https://doi.org/10.3390/md18050251>
- Pant K, Richard S, Peixoto E, Gradilone SA. Role of Glucose Metabolism Reprogramming in the Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:113. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00113>
- Poreba E, Durzynska J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020 Jun;784:108307. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108307>
- Allard JB, Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:117. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>
- Vassilakos G, Lei H, Yang Y, Puglise J, Matheny M, Durzynska J, et al. Deletion of muscle IGF-I transiently impairs growth and progressively disrupts glucose homeostasis in male mice. *FASEB J*. 2019 Jan;33(1):181–194. <https://doi.org/10.1096/fj.201800459R>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Ekaterina I. Surikova ✉ – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400

Natalia D. Cheryarina – laboratory assistant at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Polina S. Kachesova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Lyidmila A. Nemashkalova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Вклад авторов:

Франциянтс Е. М. – концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов;
Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста;
Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов;
Сурикова Е. И. – редактирование рукописи;
Нескубина И. В. – сбор и анализ данных;
Погорелова Ю. А. – оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Черярина Н. Д. – выполнение ИФА-анализа;
Качесова П. С. – проведение эксперимента;
Немашкалова Л. А. – проведение эксперимента, ассистенция на операциях.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – concept of the experiment, analysis and interpretation of results;
Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, writing the text;
Kaplieva I. V. – analysis and interpretation of results;
Surikova E. I. – editing the manuscript;
Neskubina I. V. – collection and analysis of data;
Pogorelova Yu. A. – bibliography design, preparation of illustrations;
Cheryarina N. D. – performance of ELISA;
Kachesova P. S. – conducting an experiment;
Nemashkalova L. A. – conducting an experiment, assistance in operations.



УРОВНИ HIF-1A И TGF-β1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Е. Ю. Зубарева^{1,2✉}, М. А. Сеньчукова^{1,2}, Е. В. Вирич¹, М. Р. Зубарев¹, М. А. Гончарова¹

1. Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, г. Оренбург, Российская Федерация

2. Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Российская Федерация

✉ tishkova_evgeniy@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить уровни HIF-1α и TGF-β1 в сыворотке крови у пациенток с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) в зависимости от клинико-морфологических характеристик, молекулярно-биологических подтипов и степени лечебного патоморфоза (ЛПМ) опухоли и метастазов в регионарных лимфоузлах (РЛУ).

Материалы и методы. В пилотное исследование включены 65 пациенток с впервые выявленным инвазивным РМЖ, из которых 32 получили от 6 до 8 курсов неоадъювантной химиотерапии (нео-А-ХТ). Уровни TGF-β1 и HIF-1α определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 12.

Результаты. Установлено, что высокий уровень TGF-β1 достоверно чаще наблюдался при HER2-позитивном и I–IIa стадиях люминального А и тройного негативного РМЖ ($p = 0,01$). В свою очередь, уровень HIF-1α был достоверно выше при наличии отдаленных метастазов ($p = 0,04$) и значимо выше при наличии микрокальцинатов на маммограммах ($p = 0,07$). Анализ показал, что пациентки с III–IV степенью ЛПМ опухоли были достоверно моложе ($p = 0,047$). III–IV степень ЛПМ опухоли достоверно чаще наблюдалась при высокой степени злокачественности опухоли ($p = 0,05$), HER2-позитивном и тройном негативном РМЖ ($p = 0,01$), при отсутствии перинеуральной ($p = 0,002$) и лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) ($p = 0,045$), при наличии лимфоидной инфильтрации ($p = 0,011$) и микрокальцинатов в опухоли ($p = 0,043$), и значимо чаще при протоковом РМЖ ($p = 0,08$). Достоверных корреляций уровней TGF-β1 и HIF-1α со степенью ЛПМ опухоли не выявлено ($p = 0,6$ и $p = 0,9$ соответственно). Однако у пациенток с III–IV степенью ЛПМ метастазов в РЛУ, уровень TGF-β1 был достоверно ниже, чем у пациенток с I–II степенью ЛПМ ($p = 0,03$).

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии корреляций между уровнями HIF-1α и TGF-β1 в сыворотке крови и рядом клинических характеристик РМЖ. Наиболее высокие уровни HIF-1α наблюдаются при наличии отдаленных метастазов, а наиболее высокие уровни TGF-β1 – при HER2-позитивном и I–IIa стадиях люминального А и тройного негативного РМЖ. Учитывая наличие достоверных корреляций между уровнем TGF-β1 и степенью ЛПМ в регионарных лимфоузлах, его определение может быть полезным для оценки чувствительности метастазов в регионарные лимфоузлы к проводимой нео-А-ХТ.

Ключевые слова:

рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, лечебный патоморфоз, уровни TGF-β1 и HIF-1α в сыворотке крови, иммуноферментный анализ

Для корреспонденции:

Зубарева Евгения Юрьевна – врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация; аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург, Российская Федерация.

Адрес: 460021, Российская Федерация, г. Оренбург, пр-т Гагарина, д. 11

Адрес: 460000, Российская Федерация, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

E-mail: tishkova_evgeniy@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Зубарева Е. Ю., Сеньчукова М. А., Вирич Е. В., Зубарев М. Р., Гончарова М. А. Уровни HIF-1α и TGF-β1 в сыворотке крови в зависимости от клинико-морфологических характеристик и чувствительности рака молочной железы к неоадъювантной химиотерапии. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 53–64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-5>.

Статья поступила в редакцию 07.05.2021; одобрена после рецензирования 02.11.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Зубарева Е. Ю., Сеньчукова М. А., Вирич Е. В., Зубарев М. Р., Гончарова М. А., 2021

SERUM HIF-1 α AND TGF β -1 LEVELS DEPENDING ON THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER AND SENSITIVITY OF TUMOR TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

E. Yu. Zubareva^{1,2✉}, M. A. Senchukova^{1,2}, E. V. Virich¹, M. R. Zubarev¹, M. A. Goncharova¹

1. Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation

2. Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

✉ tishkova_evgeniy@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To assess the serum levels of HIF-1 α and TGF- β 1 in patients with invasive breast cancer (BC) depending on the clinical and morphological characteristics, molecular biological subtypes and the degree of pathological response (PR) of the tumor and metastases in the regional lymph nodes.

Materials and methods. 65 patients with newly diagnosed invasive BC, of whom 32 received from 6 to 8 courses of neoadjuvant chemotherapy (neo-A-CT) were included in this pilot study. The levels of TGF- β 1 and HIF-1 α were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed using the Statistica 12.0 software.

Results. It was found that a high level of TGF- β 1 was significantly more often observed in HER2-positive and I–IIa stages of luminal A and triple-negative BC ($p = 0.01$). HIF-1 α levels were significantly higher in the presence of distant metastases ($p = 0.04$) and slightly higher in the presence of microcalcifications on mammograms ($p = 0.07$).

The analysis showed that patients with grade III–IV of PR in tumor were significantly younger ($p = 0.047$). Grade III–IV of PR in tumor was significantly more often observed in G3 ($p = 0.05$), in Her2-positive and triple negative BC ($p = 0.01$), in the absence of perineural ($p = 0.002$) and lymphovascular invasion (LVI) ($p = 0.045$), in the presence of lymphoid infiltration ($p = 0.011$) and microcalcifications in the tumor ($p = 0.043$), and slightly higher in ductal BC ($p = 0.08$). No significant correlations were found between the levels of TGF- β 1 and HIF-1 α and tumor PR ($p = 0.6$ and $p = 0.9$, respectively). However, in patients with grade III–IV of PR in regional metastases, the level of TGF β 1 was significantly lower than in patients with grade I–II ($p = 0.03$).

Conclusions. Thus, these data indicate the presence of correlations between the levels of HIF-1 α and TGF- β 1 in the blood serum and a number of clinical characteristics of BC. The highest levels of HIF-1 α are observed in the presence of distant metastases, and the highest levels of TGF- β 1 are noted in HER2-positive and I–IIa stages of luminal A and triple-negative breast cancer. Given the presence of significant correlations between the level of TGF- β 1 and the degree of PR in regional lymph nodes, its determination may be useful for assessing the sensitivity of metastases to regional lymph nodes to the neo-A-CT.

Keywords:

breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathological response of the tumor and metastases, serum TGF- β 1 and HIF-1 α levels, enzyme immunoassay

For correspondence:

Evgeniya Yu. Zubareva – oncologist Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation; postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Oncology of the Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation.

Address: 11 Gagarin ave., Orenburg 460021, Russian Federation

Address: 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000, Russian Federation

E-mail: tishkova_evgeniy@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Zubareva E. Yu., Senchukova M. A., Virich E. V., Zubarev M. R., Goncharova M. A. Serum HIF-1 α and TGF β 1 levels depending on the clinical and morphological characteristics of breast cancer and sensitivity of tumor to neoadjuvant chemotherapy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 53–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-5>.

The article was submitted 07.05.2021; approved after reviewing 02.11.2021; accepted for publication 10.12.2021.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения [1]. Данная патология является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, так как максимум заболеваемости приходится на трудоспособный возраст [1], а лечение отличается агрессивной тактикой, предполагающей многократные курсы дорогостоящей лекарственной терапии, в ряде случаев даже на ранних стадиях заболевания [2]. Неоадьювантная химиотерапия (нео-А-ХТ) занимает особое место в лечении РМЖ. В настоящее время установлены следующие показания к проведению нео-А-ХТ: местно-распространенный РМЖ (стадии T0–4N2–3M0, T4N0M0), в т.ч. инфильтративно-отечная форма; инвазивный первично операбельный РМЖ (T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) с тройным негативным фенотипом или HER2-положительным статусом, а также люминальный В рак высокого риска (G3, высокий Ki67) [3]. Оптимальным результатом нео-А-ХТ является достижение 4 степени лечебного патоморфоза или полный регресс первичной опухоли и регионарных метастазов (pCR – pathologic Complete Response), что наблюдается далеко не во всех случаях. В настоящее время рядом авторов проводились исследования предиктивной значимости различных клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик РМЖ, таких как возраст, размер опухолевого узла, статус регионарных лимфоузлов, степень злокачественности опухоли, гистологический подтип, наличие ЛВИ, выраженность лимфоидной инфильтрации опухоли, молекулярно-биологического подтипа и другие [4–16]. Однако полученные результаты неоднозначны и в ряде случаев противоречивы.

К другим перспективным молекулярным маркерам, которые вовлечены в процессы, обеспечивающие опухолевую прогрессию и лекарственную устойчивость, относятся гипоксией индуцируемый фактор (HIF-1 α) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β 1). Однако исследования, касающиеся роли HIF-1 α и TGF- β 1 в прогрессии РМЖ, проводились, в основном, с определением уровня экспрессии данных маркеров в опухолевой ткани методом иммуногистохимии. Работ, касающихся исследования предиктивной и прогностической значимости уровня HIF-1 α и TGF- β 1 в сыворотке крови, крайне мало, и их результаты также достаточно противоречивы. Таким образом, поиск предиктивных маркеров чувствительности РМЖ к лекарственной терапии с целью индивидуализации подходов к лечению не потерял своей актуальности.

Цель исследования: оценить связь клинико-морфологических, молекулярно-биологических характеристик опухоли, а также уровней HIF-1 α и TGF- β 1 в сыворотке крови со степенью ЛПМ опухоли и метастазов в регионарных лимфоузлах (РЛУ) у пациенток с инвазивным РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование включены 65 пациенток с впервые выявленным верифицированным РМЖ. В исследование не включались пациентки с тяжелой сопутствующей патологией, выраженными аллергическими процессами, аутоиммунными заболеваниями, а также получавшие глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты. Средний возраст пациенток составил $53,3 \pm 12,2$ года (от 30 до 77 лет). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Этическое одобрение было получено от Комитета по этике Оренбургского государственного медицинского университета. Конфиденциальность пациентов была защищена путем декодирования данных в соответствии с требованиями о конфиденциальности, принятыми в ГБУЗ «ОКОД». Клинические данные о пациентках, проведенном лечении, гистологическом заключении, в том числе данные о степени выраженности ЛПМ опухоли и метастазов в РЛУ, получали из амбулаторных карт. Уровни HIF-1 α и TGF- β 1 в сыворотке крови определяли с помощью ИФА. ИФА выполнялся сэндвич-методом с использованием тест-систем ELISA Kit for HIF-1 α и ELISA Kit for TGF- β 1 (Cloud-Clone Corp., Хьюстон, США) в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя. Детекция антигена осуществлялась на спектрофотометре на длине волны 450 нм. Полученные данные сопоставлены с возрастом пациенток, наличием микрокальцинатов на маммограммах, стадией заболевания, степенью злокачественности и молекулярно-биологическим подтипом опухоли, наличием лимфоваскулярной и периневральной инвазии, а также степенью ЛПМ опухоли и метастазов в РЛУ. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 12. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям тестов Колмогорова-Смирнова и Уилксона-Гехана. Значения уровней маркеров выражали как $M \pm \sigma$. Уровень TGF- β 1 400 пг/мл и выше (65 перцентиль) расценивался как высокий, а ниже 400 пг/мл – как низкий. Уровень HIF- α выше порогового значения (0,059 нг/мл) считался повышенным. Взаимосвязи между различными показателями изучали, используя методы ранговой корреляции по Spearman и гам-

ма. Сравнение значения показателей между группами проводили с использованием Mann-Whitney и медианного тестов. Достоверность различий частот признаков в изучаемых группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Различия между показателями считались достоверными при $p < 0,05$ и значимыми при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные о клинико-морфологических характеристиках РМЖ представлены в таблице 1.

Согласно полученным данным, количество паци-

ентов с локальным и местно-распространенным РМЖ было практически идентичным (31 (44 %) и 30 (45,8 %) соответственно с локальным и местно-распространенным РМЖ). Несколько больше было пациенток с протоковым РМЖ (29 (45,8 %) и 24 (37,3 %), соответственно с протоковым и дольковым РМЖ). Преобладали пациентки с РМЖ со средней степенью злокачественности 35 (52,2 %) и люминальным. В HER2-негативным молекулярно-биологическим подтипом 38 (56,7 %). Микрокальцинаты были выявлены в 16 (24 %) случаев.

Установлено, что уровень TGF- β 1 коррелировал со стадией заболевания (гамма = - 0,491; $p = 0,046$), нали-

Таблица 1. Данные клинико-морфологических характеристик РМЖ
Table 1. Data on clinical and morphological characteristics of BC

Клинико-патологические данные / Clinical and pathological data	Количество случаев (n) / Cases number (n)	Процент, % / Percentage, %
Возраст / Age		
До 35 лет / Under 35 y.o.	5	7,7
35–55 лет / 35–55 y.o.	26	40,0
Старше 55 лет / Above 55 y.o.	34	52,3
Стадия заболевания / Disease stages		
I-IIa стадии / stages I-II	31	46,3
IIb-IIIc стадии / stages IIb-IIIc	30	44,7
IV стадии / stage IV	6	9,0
Молекулярно-биологический подтип РМЖ / Molecular biotype of BC		
Люминальный А / Luminal A	8	11,9
Люминальный В, HER2-негативный / Luminal B, HER2 negative	38	56,7
Люминальный В, HER2-позитивный / Luminal B, HER2 positive	11	16,4
HER2-позитивный / HER2 positive	4	6,0
Тройной негативный / Triple negative	6	9,0
Наличие микрокальцинатов на маммограммах / The presence of microcalcifications on mammograms		
Есть / Present	16	23,9
Нет / Absent	51	76,1
Степень злокачественности опухоли / Tumor grade		
G1	3	4,5
G2	35	52,2
G3	29	43,3
Наличие неoadъювантной химиотерапии / The presence of neoadjuvant chemotherapy		
Получали / Received	32	49,2
Не получали / Not received	33	50,8

чием микрокальцинатов (гамма = 0,504; $p = 0,006$), молекулярно-биологическим подтипом опухоли (гамма = 0,444; $p = 0,04$) и уровнем HIF-1α (гамма = - 0,965; $p = 0,01$). Уровень TGF-β1 был несколько выше при наличии микрокальцинатов ($406,7 \pm 168,3$ пг/мл и $354,9 \pm 156,6$ пг/мл, соответственно при их наличии и при отсутствии; $p > 0,05$) и при люминальном А и HER2-положительном молекулярно-биологических подтипах РМЖ ($477,8 \pm 130,2$ пг/мл, $313,2 \pm 110,3$ пг/мл, $295,3 \pm 64,5$ пг/мл, $522,3 \pm 72,1$ пг/мл и $328,0 \pm 129,8$ пг/мл, соответственно при люминальном А, люминальном В, HER2-негативном, люминальном В HER2-положительном, HER2-положительном и тройном негативном подтипах; $p = 0,096$). Однако эти различия были статистически недостоверны (рис. 1).

Наиболее высокие уровни TGF-β1 наблюдались при локальных формах РМЖ ($388,5 \pm 199,5$ пг/мл, $359,8 \pm 121,8$ пг/мл и $289,8 \pm 67,1$ пг/мл, соответственно при I-IIa, IIb-IIIc и IV стадиях, $p = 0,16$). Данные представлены на рисунке 2.

Более детальный анализ показал, что высокие уровни TGF-β1 наблюдались у всех пациенток с HER2-положительным РМЖ и при I-IIa стадиях люминального А и тройного негативного РМЖ ($p = 0,01$) (рис. 3).

В тоже время, уровень HIF-1α коррелировал с наличием отдаленных метастазов ($r_s = 0,337$; $p = 0,007$) и наличием микрокальцинатов (гамма = 0,951; $p = 0,009$). Уровень HIF-1α был достоверно выше при наличии отдаленных метастазов ($0,07 \pm 0,08$ нг/мл, $0,06 \pm 0,005$ нг/мл и $0,119 \pm 0,09$ нг/мл, соответственно при I-IIa, IIb-IIIc и IV стадиях; $p = 0,04$). Повышенный уровень HIF-1α был отмечен только при отсутствии микрокальцинатов (в 8,5 % и 0 % соответ-

ственно при отсутствии и наличии микрокальцинатов, $p = 0,11$). Однако стоит отметить, что уровни HIF-1α были выше нормы только у 5 пациенток, у остальных были в пределах нормальных значений. Поэтому уровень HIF-1α в сыворотке крови, по-видимому, не имеет прогностической и предиктивной значимости при РМЖ.

Из 65 пациенток, включенных в исследование, 32 получили от 6 до 8 курсов нео-А-ХТ. Анализ показал, что выраженность ЛПМ опухоли коррелировала со следующими клиничко-морфологическими характеристиками опухоли: возрастом пациентки (гамма = 0,636; $p = 0,02$), гистологическим типом (гамма = 0,714; $p = 0,02$) и степенью злокачественности опухоли (гамма = 0,846; $p = 0,0009$), молекулярно-биологическим подтипом РМЖ (гамма = 0,792; $p = 0,0002$), наличием ЛВИ (гамма = - 0,733; $p = 0,005$), перинеуральной инвазии (гамма = - 0,975; $p = 0,001$) и лимфоидной инфильтрации опухоли (гамма = 0,744; $p = 0,03$), наличием микрокальцинатов в опухоли (гамма = 0,739; $p = 0,005$), а также с уровнем гемоглобина (гамма = - 0,517; $p = 0,02$). Согласно полученным данным, пациентки с III-IV степенью ЛПМ опухоли были достоверно моложе, чем пациентки с I-II степенью (41,1 год и 53,1 года соответственно, $p = 0,047$). III-IV степень ЛПМ опухоли значимо чаще встречалась при протоковом РМЖ (в 40 % и в 11 % случаев, соответственно, при протоковом и дольковом РМЖ, $p = 0,08$) и достоверно чаще при высокой степени злокачественности (G3) опухоли (в 50 %, в 7,7 % и 0 % случаев, соответственно при G3, G2 и G1, $p = 0,05$) и при Her2-положительном и тройном негативном РМЖ (в 6,25 %, 75 % и 60 % случаев, соответственно при люминальных А и В, HER2-положительном и тройном

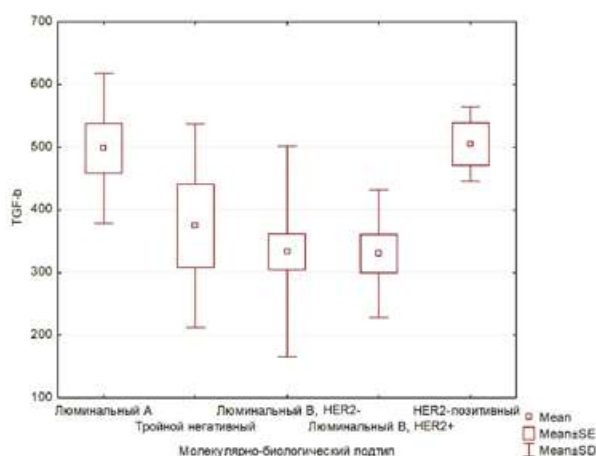


Рис. 1. Уровни TGF-β1 в зависимости молекулярно-биологического подтипа опухоли ($p = 0,096$).

Fig. 1. TGF-β1 levels depending on molecular biological tumor subtype ($p = 0.096$).

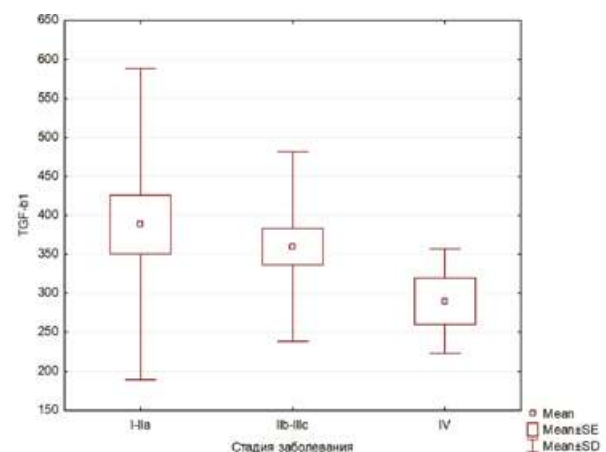


Рис. 2. Уровни TGF-β1 в зависимости от стадии заболевания ($p = 0,16$).

Fig. 2. TGF-β1 levels depending on disease stage ($p = 0.16$).

негативном РМЖ, $p = 0,01$). Кроме того, III–IV степень ЛПМ достоверно чаще наблюдалась при наличии лимфоидной инфильтрации опухоли (в 66,7 % и в 22,7 % случаев, соответственно при ее наличии и отсутствии, $p = 0,011$) и микрокальцинатов в опухоли (в 57,1 % и в 16,7 % случаев соответственно при их наличии и отсутствии, $p = 0,043$), а также и при уровне гемоглобина 130 г/л и выше (в 46,2 % и в 9,1 % случаев, соответственно при уровне гемоглобина выше 130 г/л и при его более низком уровне, $p = 0,055$).

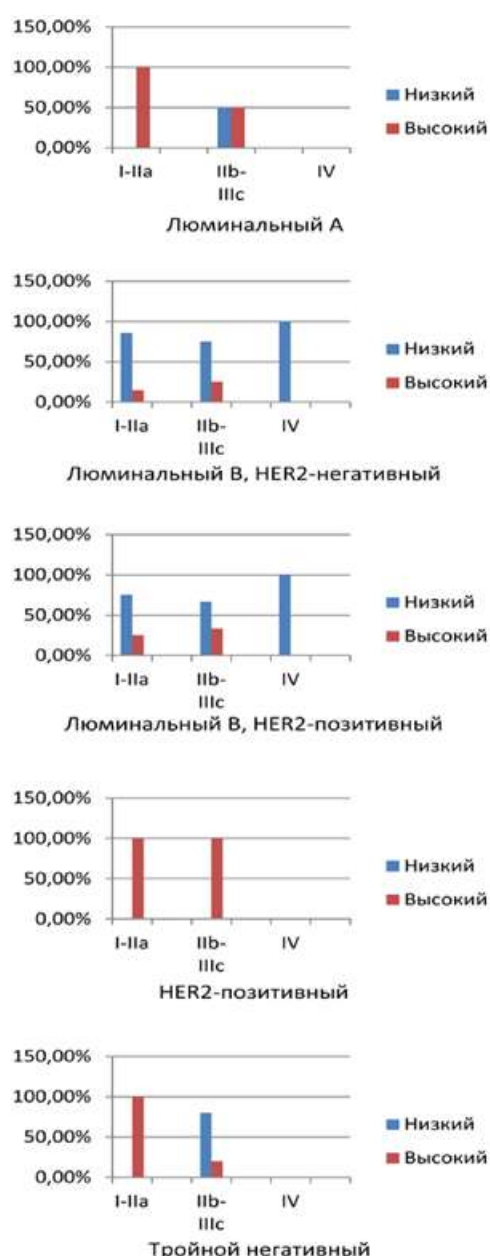


Рис. 3. Уровень TGF- β 1 в зависимости от стадии заболевания и молекулярно-биологического подтипа РМЖ ($p = 0,01$).

Fig. 3. TGF- β 1 level depending on disease stage and molecular biological BC subtype ($p = 0,01$).

В тоже время, III–IV степень ЛПМ достоверно реже наблюдалась при наличии ЛВИ (в 13,3 % и 50 % случаев, соответственно при ее наличии и отсутствии, $p = 0,045$) и периневральной инвазии (в 0 % и в 43,7 % случаев, соответственно, при ее наличии и отсутствии, $p = 0,002$). Кроме того, отмечена зависимость степени ЛПМ опухоли от схемы нео-А-ХТ. При использовании схем с таксанами III–IV степень ЛПМ опухоли встречалась чаще. Так у пациенток, получавших нео-А-ХТ по схеме АС не было зарегистрировано ни одного случая ЛПМ III–IV степени, тогда как при добавлении таксанов ЛПМ III–IV степени отмечен в 35 % случаев ($p = 0,17$). Корреляций между уровнями TGF- β 1 и HIF-1 α и степенью ЛПМ опухоли не выявлено.

В свою очередь, степень ЛПМ метастазов в РЛУ коррелировала с гистологическим типом опухоли (гамма = - 0,6; $p = 0,04$), наличием ЛВИ (гамма = - 1,0; $p = 0,03$) и уровнем TGF- β 1 в сыворотке крови ($r_s = - 0,78$; $p = 0,005$). III–IV степень ЛПМ значительно чаще наблюдалась при протоковом РМЖ (в 50 % и в 22 % случаев при протоковом и дольковом РМЖ соответственно, $p = 0,22$) и при отсутствии ЛВИ (в 23 % и в 55,6 % случаев при ее наличии и отсутствии, соответственно, $p = 0,11$). У пациенток с III–IV степенью ЛПМ уровень TGF- β 1 был достоверно ниже, чем с I–II степенью ($391,7 \pm 123,1$ пг/мл и $273,6 \pm 58,5$ пг/мл, при I–II степени и III–IV степени терапевтического патоморфоза соответственно, $p = 0,03$) (рис. 4).

Отмечено, что III–IV степень ЛПМ метастазов в РЛУ значительно чаще встречалась при III–IV степени ЛПМ опухоли (в 50 % и в 14,3 % случаев, соответственно при III–IV и при I–II степени ЛПМ опухоли, $p = 0,07$). Интересно, что у двух пациенток с I–II степенью ЛПМ опухоли, наблюдался ЛПМ метастазов в РЛУ III–IV степени.

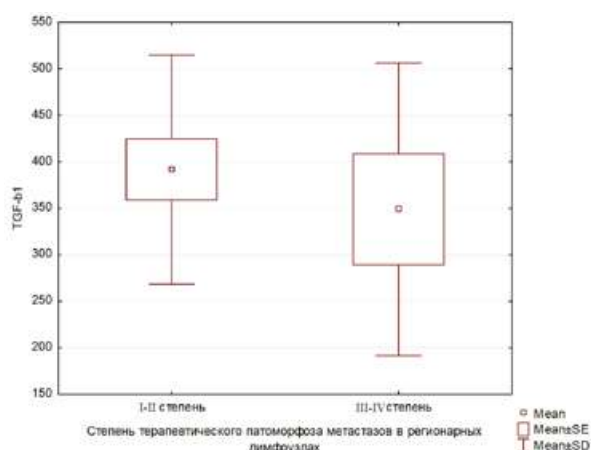


Рис. 4. Уровни TGF- β 1 в зависимости от степени терапевтического патоморфоза метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p = 0,03$).

Fig. 4. Levels of TGF- β 1 depending on the degree of therapeutic pathomorphosis of metastases in regional lymph nodes ($p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании изучены уровни TGF-β1 и HIF-1α в сыворотке крови и их корреляции с клинико-морфологическими характеристиками инвазивного РМЖ. Следует отметить, что работ, связанных с изучением уровней данных маркеров в сыворотке крови, крайне мало, и их результаты достаточно противоречивы.

HIF-1α является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1. Экспрессия HIF-1α регулируется уровнем тканевого кислорода [17]. При нормальной концентрации кислорода происходит гидроксилирование аминокислотных остатков пролина молекулы HIF-1α, и она через ряд стадий подвергается протеасомной деградации. При гипоксии белковая молекула HIF-1α не гидроксилируется, остается стабильной и накапливается. Известно, что увеличение уровня HIF-1α в ткани опухоли приводит к активации ангиогенеза, ЭМТ и иммунологической толерантности [18]. В исследовании Cai F-F. et al (2016) были выявлены статистически значимые корреляции уровня HIF-1α в плазме с размером опухоли, поражением кожи (отек, покраснение, узловатость или изъязвление), метастазами в лимфатические узлы и клинической стадией. Уровень HIF-1α в группе пациентов с инвазивным раком был выше, чем в группе с протоковой карциномой *in situ* (DCIS). Авторы делают вывод, что высокий уровень HIF-1α в плазме у пациентов с РМЖ характерен для поздних стадий и связан с более агрессивными характеристиками опухоли. Значимых корреляций с возрастом пациента, гистологической степенью, экспрессией рецепторов гормонов и HER-2 выявлено не было [19]. В нашем исследовании также выявлены корреляции между уровнем HIF-1α в сыворотке крови и клинической стадией РМЖ. Наиболее высокие значения маркера были характерны для пациенток с отдаленными метастазами ($p = 0,04$). Однако еще раз отметим, что уровень HIF-1α был выше нормы только у 5 пациенток. В связи с этим, полагаем, что определение этого маркера в сыворотке крови, вероятнее всего, не имеет прогностической и предиктивной значимости при РМЖ.

TGF-β1 – многофункциональный цитокин. На ранних стадиях РМЖ он действует как опухолевый супрессор, в то же время, на более поздних стадиях способствует прогрессии опухоли, активируя процессы ЭМТ, ангиогенеза, иммунной супрессии [20; 21]. В ряде исследований отмечено, что наиболее высокий уровень TGF-β1 в сыворотке крови наблюдается при III–IV стадии РМЖ [22; 23]. В настоящем исследовании получены противоположные результаты: с увеличением стадии заболевания отмечалась тенденция к снижению уровня TGF-β1 ($p = 0,16$). Однако ряд ав-

торов приводят результаты, аналогичные нашим [24]. Авторы отметили, что у пациентов с отдаленными метастазами уровень TGF-β1 был достоверно ниже, чем у пациентов без метастазов, а самые высокие уровни TGF-β1 в плазме отмечались у пациентов с ранними стадиями РМЖ. Важно отметить, что в нашем исследовании уровень TGF-β1 зависел не только от стадии заболевания, но и от молекулярно-биологического подтипа РМЖ. Уровень TGF-β1 был самым высоким при HER2-позитивном, люминальном А и тройном негативном подтипах РМЖ, причем наиболее высокие значения наблюдались при I–IIa стадиях ($p = 0,01$). Высокие уровни TGF-β1 при HER2-позитивном [21; 25] и тройном негативном подтипе [26] отмечены и другими авторами. В тоже время, следует отметить наличие разногласий с данными литературы относительно уровня TGF-β1 при других подтипах. Так в настоящем исследовании самый низкий уровень TGF-β1 отмечен при люминальном В HER2-позитивном подтипе, тогда как в исследовании Panis C. (2013) наиболее низкие значения данного цитокина были при тройном негативном подтипе [24], а в исследовании Франциянц Е. М., (2021) – при люминальном А [26]. Полагаем, что это может быть связано с тем, что авторы при анализе уровней TGF-β1 в зависимости от молекулярно-биологического подтипа не учитывали стадию заболевания.

Следует отметить, что оценка эффективности проводимой лекарственной терапии имеет принципиальное значение для индивидуализации лечения. В нашем исследовании установлено, что наиболее чувствительными к нео-А-ХТ являются протоковый РМЖ ($p = 0,08$), HER2-позитивный РМЖ ($p = 0,01$), опухоли с 3 степенью злокачественности ($p = 0,05$), с отсутствием ЛВИ ($p = 0,045$) и с наличием лимфоидной инфильтрации ($p = 0,011$), а также РМЖ у молодых пациенток ($p = 0,047$).

Гистологический тип опухоли. В большинстве исследований, также как и в нашем, наибольшая вероятность достижения pCR была отмечена при инфильтративном протоковом раке [4, 5]. В тоже время, некоторые авторы не отметили связи между гистологическим типом опухоли и вероятностью достижения pCR [6].

Молекулярно-биологический подтип опухоли, степень злокачественности и ЛВИ. Результаты нашего исследования полностью соотносятся с результатами других авторов, которые также установили, что наиболее чувствителен к химиотерапии HER2-позитивный РМЖ [6; 7] и опухоли высокой степени злокачественности [6; 8], а наличие ЛВИ ассоциируется с химиорезистентностью РМЖ [9].

Перинеуральная инвазия. В нашем исследовании III–IV степень ЛПМ встречалась достоверно реже при

наличии периневральной инвазии ($p = 0,002$). Данных о предиктивной значимости этого маркера в других исследованиях мы не выявили. Некоторые авторы приводят данные о том, что периневральная инвазия является довольно редкой гистологической характеристикой РМЖ, которая встречается при РМЖ в 10 раз реже, чем ЛВИ [10].

Наличие лимфоидной инфильтрации опухоли. В нашем исследовании наличие лимфоидной инфильтрации стромы опухоли было связано с более высокой чувствительностью РМЖ к нео-А-ХТ. В научной литературе подобные результаты касались только HER2-позитивного и тройного негативного РМЖ [11; 12].

Наличие микрокальцинатов в опухоли. Согласно нашим результатам, их наличие в опухоли было связано с более высокой чувствительностью РМЖ к нео-А-ХТ ($p = 0,043$). Данные литературы, касающиеся этого вопроса, достаточно противоречивы. Так, в исследовании Nakashoji A. (2017) наличие микрокальцинатов было связано с худшим ответом опухоли на лекарственную терапию [13]. Подобные данные приводит и An Y. Y. (2017) для тройного негативного РМЖ [14]. В тоже время, некоторые авторы не отметили связи между наличием микрокальцинатов в опухоли и степенью ЛПМ [15].

Возраст пациенток. Данные относительно связи возраста пациенток и чувствительности опухоли к лекарственной терапии несколько противоречивы. Большинство исследователей, также как и мы, отметили, что у молодых пациенток опухоли более чувствительны к лекарственной терапии [4, 9]. Однако некоторые исследователи не выявили достоверных корреляций между возрастом пациентки и степенью pCR [6].

Уровень гемоглобина. В большинстве работ, также как в этом исследовании, отмечено, что степень лечебного патоморфоза была выше у пациентов с более высоким уровнем гемоглобина [16; 27]. Однако

в некоторых исследованиях не выявлено связи уровня гемоглобина до лечения с чувствительностью РМЖ к нео-А-ХТ [28].

Проведенный анализ не выявил корреляций уровня TGF- β 1 в сыворотке крови со степенью ЛПМ в опухоли. В то же время, установлено, что у пациенток с III–IV степенью ЛПМ метастазов в РЛУ уровень TGF- β 1 был достоверно ниже, чем с I–II степенью ($p = 0,03$). Стоит отметить, что литературных данных по предиктивной значимости этого маркера крайне мало и они противоречивы. Так, Bahhassy A. et al. (2015) отметили, что частота полного ответа опухоли на лекарственное лечение была ниже у пациенток с высокими уровнями TGF- β 1 [29]. Однако Ciftci R. et al. (2014) не выявили предиктивной роли TGF- β 1 в ответе на лекарственное лечение при РМЖ [30]. Противоречивость литературных данных свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для установления предиктивной значимости уровня TGF- β 1 в сыворотке крови при РМЖ.

Данная публикация имеет ряд ограничений, связанных в первую очередь с небольшим количеством пациенток, включенных в исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациенток РМЖ наиболее низкие значения уровня HIF-1 α в сыворотке крови отмечены при наличии отдаленных метастазов ($p = 0,16$);
2. Наиболее высокие уровни TGF- β 1 установлены при I–IIa стадиях HER2-позитивного, люминального A и тройного негативного РМЖ ($p = 0,01$);
3. При III–IV степени ЛПМ в регионарных лимфоузлах уровень TGF- β 1 был достоверно ниже, чем I–II степени ($p = 0,03$);

Связи между степенью ЛПМ в опухоли и уровнями TGF- β 1 и HIF-1 α в сыворотке крови не отмечено.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020, 252 с.
2. Игнатова В. И., Грецова О. П., Стенина М. Б., Омеляновский В. В., Деркач Е. В., Домбровский В. С. Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;(4(26)):32–49.
3. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюлядин С. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2020;10(3s2):150–187. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09>
4. Von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2018 Mar 16;9(20):15168–15179. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24586>
5. Рощин Е. М., Зубанова А. А., Колядина И. В., Комов Д. В., Вишневская Я. В., Ожерельев А. С. и др. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. Медицинский альманах. 2010;(3(12)):48–53.
6. Павликова О. А., Колядина И. В., Комов Д. В., Вишневская Я. В., Поддубная И. В. Факторы-предикторы достижения полного

лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первичнооперабельного рака молочной железы. Современная онкология. 2017;19(1):24–29.

7. Kurozumi S, Inoue K, Takei H, Matsumoto H, Kurosumi M, Horiguchi J, et al. ER, PgR, Ki67, p27(Kip1), and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer*. 2015 Sep 7;15:622. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1641-y>
8. Dave RV, Millican-Slater R, Dodwell D, Horgan K, Sharma N. Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer. *Br J Surg*. 2017 Aug;104(9):1177–1187. <https://doi.org/10.1002/bjs.10544>
9. Sasanpour P, Sandoughdaran S, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh M. Predictors of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Iranian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Sep 26;19(9):2423–2427. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2423>
10. Karak SG, Quatrano N, Buckley J, Ricci A. Prevalence and significance of perineural invasion in invasive breast carcinoma. *Conn Med*. 2010 Jan;74(1):17–21.
11. Hwang HW, Jung H, Hyeon J, Park YH, Ahn JS, Im Y-H, et al. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):255–266. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4981-x>
12. Schlotter CCM, Tietze L, Vogt U, Heinsen CV, Hahn A. Ki67 and lymphocytes in the pretherapeutic core biopsy of primary invasive breast cancer: positive markers of therapy response prediction and superior survival. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017 Sep 22;32(2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0022>
13. Nakashoji A, Matsui A, Nagayama A, Iwata Y, Sasahara M, Murata Y. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett*. 2017 Oct;14(4):4135–4141. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6692>
14. An YY, Kim SH, Kang BJ. Residual microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: comparison of the accuracies of mammography and MRI in predicting pathological residual tumor. *World J Surg Oncol*. 2017 Nov 6;15(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1263-8>
15. Mazari FAK, Sharma N, Dodwell D, Horgan K. Human Epidermal Growth Factor 2-positive Breast Cancer with Mammographic Microcalcification: Relationship to Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):366–374. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170960>
16. Zhu W, Xu B. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136268>
17. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1α) как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(2):8–16.
18. Zonneville J, Safina A, Truskinovsky AM, Arteaga CL, Bakin AV. TGF-β signaling promotes tumor vasculature by enhancing the pericyte-endothelium association. *BMC Cancer*. 2018 Jun 19;18(1):670. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4587-z>
19. Cai F-F, Xu C, Pan X, Cai L, Lin X-Y, Chen S, et al. Prognostic value of plasma levels of HIF-1α and PGC-1α in breast cancer. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):77793–77806. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12796>
20. Sundqvist A, Vasilaki E, Voytyuk O, Bai Y, Morikawa M, Moustakas A, et al. TGFβ and EGF signaling orchestrates the AP-1- and p63 transcriptional regulation of breast cancer invasiveness. *Oncogene*. 2020 May;39(22):4436–4449. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1299-z>
21. Vitiello GAF, Amarante MK, Oda JMM, Hirata BKB, de Oliveira CEC, Campos CZ, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) plasmatic levels in breast cancer and neoplasia-free women: Association with patients' characteristics and TGFβ1 haplotypes. *Cytokine*. 2020 Mar 28;130:155079. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155079>
22. Papadopoulou E, Anagnostopoulos K, Tripsianis G, Tentes I, Kakolyris S, Galazios G, et al. Evaluation of predictive and prognostic significance of serum TGF-beta1 levels in breast cancer according to HER-2 codon 655 polymorphism. *Neoplasma*. 2008;55(3):229–238.
23. J, Zavadova E, Halaska MJ, Strnad P, Fucikova T, Rob L. Preoperative transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) plasma levels in operable breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(6):613–636.
24. C, Herrera AC, Victorino VJ, Aranome AMF, Cecchini R. Screening of circulating TGF-β levels and its clinicopathological significance in human breast cancer. *Anticancer Res*. 2013 Feb;33(2):737–742.
25. Huang F, Shi Q, Li Y, Xu L, Xu C, Chen F, et al. HER2/EGFR-AKT Signaling Switches TGFβ from Inhibiting Cell Proliferation to Promoting Cell Migration in Breast Cancer. *Cancer Res*. 2018 Nov 1;78(21):6073–6085. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0136>
26. Франциянц Е. М., Саманева Н. Ю., Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Калабанова Е. А., Кабанов С. Н. и др. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6-12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>
27. Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, Bersiga A, Generali D, Allevi G, et al. Pretreatment haemoglobin levels significantly predict the tumour re-

sponse to primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):977–982. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601216>

28. Beresford MJ, Burcombe R, Ah-See ML, Stott D, Makris A. Pre-treatment haemoglobin levels and the prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Aug;18(6):453–458. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.04.006>

29. Bahhnassy A, Mohanad M, Shaarawy S, Ismail MF, El-Bastawisy A, Ashmawy AM, et al. Transforming growth factor- β , insulin-like growth factor I/insulin-like growth factor I receptor and vascular endothelial growth factor-A: prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *Mol Med Rep*. 2015 Jul;12(1):851–864. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3560>

30. Ciftci R, Tas F, Yasasever CT, Aksit E, Karabulut S, Sen F, et al. High serum transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) level predicts better survival in breast cancer. *Tumour Biol*. 2014 Jul;35(7):6941–8. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1932-y>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. 2020, 252 p. (In Russ.).
2. Ignatyeva VI, Gretsova OP, Stenina MB, Omelyanovsky VV, Derkach EV, Dombrovskiy VS. Social and economic burden of breast cancer in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2016;(4(26)):32–49. (In Russ.).
3. Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu, Tyulyandin SA, et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2*. 2020;10(3s2):150–187. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09>
4. Von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients – a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2018 Mar 16;9(20):15168–15179. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24586>
5. Roshchin EM, Zubanova AA, Kolyadina IV, Komov DV, Vishnevskaya YaV, Ozhereliev AS, et al. The medical pathomorphism as a criterion of the effectiveness of treatment and prognosis of breast cancer. *Med. al'manah*. 2010; 12 (3): 48–53. (In Russ.).
6. Pavlikova OA, Kolyadina IV, Komov DV, Vishnevskaya YaV, Poddubnaya IV. Predictive factors of achievement pathological complete response at neoadjuvant chemotherapy of primary operable breast cancer. 2017;19(1):24–29. (In Russ.).
7. Kurozumi S, Inoue K, Takei H, Matsumoto H, Kurosumi M, Horiguchi J, et al. ER, PgR, Ki67, p27(Kip1), and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer*. 2015 Sep 7;15:622. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1641-y>
8. Dave RV, Millican-Slater R, Dodwell D, Horgan K, Sharma N. Neoadjuvant chemotherapy with MRI monitoring for breast cancer. *Br J Surg*. 2017 Aug;104(9):1177–1187. <https://doi.org/10.1002/bjs.10544>
9. Sasanpour P, Sandoughdaran S, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh M. Predictors of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Iranian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Sep 26;19(9):2423–2427. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2423>
10. Karak SG, Quatrano N, Buckley J, Ricci A. Prevalence and significance of perineural invasion in invasive breast carcinoma. *Conn Med*. 2010 Jan;74(1):17–21.
11. Hwang HW, Jung H, Hyeon J, Park YH, Ahn JS, Im Y-H, et al. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):255–266. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4981-x>
12. Schlotter CCM, Tietze L, Vogt U, Heinsen CV, Hahn A. Ki67 and lymphocytes in the pretherapeutic core biopsy of primary invasive breast cancer: positive markers of therapy response prediction and superior survival. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2017 Sep 22;32(2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0022>
13. Nakashoji A, Matsui A, Nagayama A, Iwata Y, Sasahara M, Murata Y. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett*. 2017 Oct;14(4):4135–4141. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6692>
14. An YY, Kim SH, Kang BJ. Residual microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: comparison of the accuracies of mammography and MRI in predicting pathological residual tumor. *World J Surg Oncol*. 2017 Nov 6;15(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1263-8>
15. Mazari FAK, Sharma N, Dodwell D, Horgan K. Human Epidermal Growth Factor 2-positive Breast Cancer with Mammographic Microcalcification: Relationship to Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):366–374. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170960>
16. Zhu W, Xu B. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136268>
17. Novikov VE, Levchenkova OS. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2013;11(2):8–16. (In Russ.).

18. Zonneville J, Safina A, Truskinovsky AM, Arteaga CL, Bakin AV. TGF-β signaling promotes tumor vasculature by enhancing the pericyte-endothelium association. *BMC Cancer*. 2018 Jun 19;18(1):670. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4587-z>
19. Cai F-F, Xu C, Pan X, Cai L, Lin X-Y, Chen S, et al. Prognostic value of plasma levels of HIF-1α and PGC-1α in breast cancer. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):77793–77806. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12796>
20. Sundqvist A, Vasilaki E, Voytyuk O, Bai Y, Morikawa M, Moustakas A, et al. TGFβ and EGF signaling orchestrates the AP-1- and p63 transcriptional regulation of breast cancer invasiveness. *Oncogene*. 2020 May;39(22):4436–4449. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1299-z>
21. Vitiello GAF, Amarante MK, Oda JMM, Hirata BKB, de Oliveira CEC, Campos CZ, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) plasmatic levels in breast cancer and neoplasia-free women: Association with patients' characteristics and TGFβ1 haplotypes. *Cytokine*. 2020 Mar 28;130:155079. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155079>
22. Papadopoulou E, Anagnostopoulos K, Tripsianis G, Tentes I, Kakolyris S, Galazios G, et al. Evaluation of predictive and prognostic significance of serum TGF-β1 levels in breast cancer according to HER-2 codon 655 polymorphism. *Neoplasma*. 2008;55(3):229–238.
23. J, Zavadova E, Halaska MJ, Strnad P, Fucikova T, Rob L. Preoperative transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) plasma levels in operable breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(6):613–636.
24. C, Herrera AC, Victorino VJ, Aranome AMF, Cecchini R. Screening of circulating TGF-β levels and its clinicopathological significance in human breast cancer. *Anticancer Res*. 2013 Feb;33(2):737–742.
25. Huang F, Shi Q, Li Y, Xu L, Xu C, Chen F, et al. HER2/EGFR-AKT Signaling Switches TGFβ from Inhibiting Cell Proliferation to Promoting Cell Migration in Breast Cancer. *Cancer Res*. 2018 Nov 1;78(21):6073–6085. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0136>
26. Frantsiyants EM, Samaneva NYu, Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Kalabanova EA, Kabanov SN, et al. Blood levels of growth and progression factors in patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>
27. Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, Bersiga A, Generali D, Allevi G, et al. Pretreatment haemoglobin levels significantly predict the tumour response to primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):977–982. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601216>
28. Beresford MJ, Burcombe R, Ah-See ML, Stott D, Makris A. Pre-treatment haemoglobin levels and the prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Aug;18(6):453–458. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.04.006>
29. Bahhassy A, Mohanad M, Shaarawy S, Ismail MF, El-Bastawisy A, Ashmawy AM, et al. Transforming growth factor-β, insulin-like growth factor I/insulin-like growth factor I receptor and vascular endothelial growth factor-A: prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *Mol Med Rep*. 2015 Jul;12(1):851–864. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3560>
30. Ciftci R, Tas F, Yasasever CT, Aksit E, Karabulut S, Sen F, et al. High serum transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) level predicts better survival in breast cancer. *Tumour Biol*. 2014 Jul;35(7):6941–8. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1932-y>

Информация об авторах:

Зубарева Евгения Юрьевна ✉ – врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация; аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>

Сеньчукова Марина Алексеевна – д.м.н., профессор, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург, Российская Федерация; врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>, SPIN: 9877-8828, AuthorID: 583884

Вирич Елена Владимировна – врач-лаборант, врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4020-2507>

Зубарев Максим Романович – врач-онколог ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3393-9308>

Гончарова Мария Александровна – врач-онколог, ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-2117>

Information about authors:

Evgeniya Yu. Zubareva ✉ – oncologist Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation; postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Oncology of the Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>

Marina A. Senchukova – Dr. Sci. (Med.), professor, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Oncology of the Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation; oncologist Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>, SPIN: 9877-8828, AuthorID: 583884

Elena V. Virich – laboratory assistant, oncologist Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4020-2507>

Maxim R. Zubarev – oncologist Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3393-9308>

Maria A. Goncharova – oncologist Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-2117>

Вклад авторов:

Зубарева Е. Ю. – набор пациентов в исследование, анализ и интерпретация данных, обработка материала, написание текста статьи;

Сеньчукова М. А. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Вирич Е. В. – выполнение ИФА-исследования, анализ и интерпретация данных;

Зубарев М. Р. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Гончарова М. А. – набор пациентов в исследование, анализ и интерпретация данных.

Authors contribution:

Zubareva E. Yu. – recruiting patients into the study, analyzing and interpreting data, processing the material, writing the text of the article;

Senchukova M. A. – research concept and design, scientific editing;

Virich E. V. – performance of an ELISA study, analysis and interpretation of data;

Zubarev M. R. – technical editing, bibliography design, illustrations preparation;

Goncharova M. A. – recruitment of patients for research, analysis and interpretation of data.



АНАЛИЗ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ОНКОПЛАСТИЧЕСКИХ И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. Г. Бабаева^{1✉}, С. В. Сидоров^{1,2}, С. С. Новиков^{2,3}, Т. Э. Квон⁴, К. Е. Шевченко⁵

1. Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск, Российская Федерация
 2. Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация
 3. Городская клиническая больница №25, г. Новосибирск, Российская Федерация
 4. Бердская центральная городская больница, г. Бердск, Российская Федерация
 5. Центр новых медицинских технологий, г. Новосибирск, Российская Федерация
- ✉ yarialieva.oksana@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить результаты безрецидивной и общей выживаемости при органосохраняющих и онкопластических операциях у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое исследование 84 пациентов в отделении маммологии на базе ГБУЗ НСО «ГКБ № 1». Первой группе пациентов (40 больных) выполнялась ОПР с ПЛАЭ – онкопластическая резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. Второй группе (44 больных) ШСР с ПЛАЭ – широкая секторальная резекция молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией.

В исследовании две группы пациентов сравнимы по стадиям (TNM), гистологическому типу, а также по морфогенетическим данным. Безрецидивную и общую выживаемость изучали по количеству местных рецидивов и отдаленных метастазов, с использованием лабораторно-инструментальных исследований. Качество жизни оценивали на основании анамнестических данных (индекс Карновского, шкала ECOG).

Результаты. В первой группе пациенток безрецидивная и общая выживаемость составила по 97,5 %. При этом локальный рецидив обнаружен у пациентки с тройным негативным типом опухоли, отдаленные метастазы в легкие у пациентки с HER2/неу-позитивным типом. Во второй группе безрецидивная выживаемость составила 95,4 %, общая – 97,7 %. Рецидивы – у двух пациенток с HER2/неу-позитивным типом опухоли, метастазы в легких – у пациентки с тройным негативным типом.

Заключение. Показатели безрецидивной выживаемости выше на 2,1 % у пациенток I группы, которым проводилась онкопластическая резекция с подмышечной лимфаденэктомией. А показатели общей выживаемости у больных обеих групп не различаются.

Ключевые слова:

рак молочной железы, органосохраняющие операции, онкопластические операции, выживаемость, широкая секторальная резекция, онкопластическая резекция, подмышечная лимфаденэктомия

Для корреспонденции:

Бабаева Оксана Гасановна – онколог онкологического отделения №3 ГБУЗ НСО «ГКБ №1».

Адрес: 630047, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6, корп. 5

E-mail: yarialieva.oksana@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7798-8860>

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем слова благодарности коллективу 3-го онкологического отделения ГБУЗ НСО «ГКБ №1», за возможность работы с предоставленным материалом, консультативную помощь, за возможность ассистенции на операциях.

Для цитирования:

Бабаева О. Г., Квон Т. Э., Шевченко К. Е., Сидоров С. В., Новиков С. С. Анализ безрецидивной и общей выживаемости при онкопластических и органосохраняющих операциях у больных раком молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 65–71.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-6>.

Статья поступила в редакцию 06.04.2021; одобрена после рецензирования 05.11.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Бабаева О. Г., Квон Т. Э., Шевченко К. Е., Сидоров С. В., Новиков С. С., 2021

ANALYSIS OF RELAPSE-FREE AND OVERALL SURVIVAL IN ONCOPLASTIC AND ORGAN-PRESERVING SURGERIES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

O. G. Babayeva^{1✉}, S. V. Sidorov^{1,2}, S. S. Novikov^{2,3}, T. E. Kvon⁴, K. E. Shevchenko⁵

1. City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation

2. Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

3. City Clinical Hospital No. 25, Novosibirsk, Russian Federation

4. Berdsk Central City Hospital, Berdsk, Russian Federation

5. Center for New Medical Technologies, Novosibirsk, Russian Federation

✉ yaraliev.oksana@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the results of relapse-free and overall survival during organ-preserving and oncoplastic surgeries in patients with breast cancer.

Materials and methods. A prospective clinical study of 84 patients was carried out in the mammology department on the basis of GBUZ NSO "GKB № 1". The first group of patients (40 patients) underwent OPR with ALAE – oncoplastic resection of the mammary gland with axillary lymphadenectomy. The second group (44 patients) WSR with ALAE – wide sector resection of the mammary gland with axillary lymphadenectomy.

During the study, the patients were comparable in age, stage (TNM), histological type, and morphogenetic data. The survival rate was studied by the number of local relapses and distant metastases, using laboratory and instrumental studies. The quality of life was assessed on the basis of anamnestic data (Karnofsky index, ECOG scale).

Results. In the first group of patients, disease-free and overall survival rate was 97.5 %. At the same time, a local recurrence was found in a patient with a triple negative tumor type, distant metastases to the lungs in a patient with a HER2/neu-positive type. In the second group, relapse-free survival was 95.4 %, overall – 97.7 %. Relapses in two patients with HER2/neu-positive type, metastases to the lungs in a patient with triple negative type.

Conclusion. Relapse-free survival rates are 2.1 % higher in group I patients who underwent oncoplastic resection with axillary lymphadenectomy. And the indicators of overall survival in patients of both groups do not differ relatively.

Keywords:

breast cancer, organ-preserving surgery, oncoplastic surgery, survival, wide sectoral resection, oncoplastic resection, axillary lymphadenectomy

For correspondence:

Oksana G. Babayeva – Oncologist of the 3rd Oncology Department of the City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation.

Address: 6/5 Zalesky str., Novosibirsk 630047, Russian Federation

E-mail: yaraliev.oksana@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7798-8860>

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

Gratitudes. We express our gratitude to the staff of the 3rd Oncological Department at the State Medical Institution City Clinical Hospital No. 1, for the opportunity to work with the material provided, for advisory assistance, for the opportunity to assist during the operations.

For citation:

Babayeva O. G., Kvon T. E., Shevchenko K. Yu., Sidorov S. V., Novikov S. S. Analysis of relapse-free and overall survival in oncoplastic and organ-preserving surgeries in patients with breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 65–71. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-6>.

The article was submitted 06.04.2021; approved after reviewing 05.11.2021; accepted for publication 10.12.2021.

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из ключевых проблем в современной онкологии. Онкопатология по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности женской части населения во всем мире [1–2].

На сегодняшний день существуют различные методы лечения рака молочной железы. Тем не менее, ведущим методом остается хирургический.

Радикальная мастэктомия имеет ряд недостатков, являясь глубоко инвалидизирующей операцией, приводит к тяжелым физическим осложнениям, косметическим дефектам и к психологическим травмам [3–5].

Так в исследовании проводимом К. Е. Türk и М. Yilmaz (2018), участвовало 57 женщин, которым была выполнена мастэктомия. Результаты исследования показали, что качество жизни женщин после мастэктомии было крайне низким [6].

Таким образом, главной стратегией хирургического лечения является решение основных задач – увеличение общей выживаемости и повышение качества жизни больных. С этой целью широкое внедрение в практику получили органосохраняющие операции, а именно широкая секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией (ШСР с ПЛАЭ) и онкопластическая резекция с подмышечной лимфаденэктомией (ОПР с ПЛАЭ). Данные виды хирургического лечения отвечают максимальному онкологическому радикализму и соответствуют эстетическим запросам женщины [7–9].

Цель исследования: изучить результаты безрецидивной и общей выживаемости при органосохраняющих и онкопластических операциях у больных раком молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное клиническое исследование 84 пациенток в 3-м онкологическом отделении (маммологии) на базе ГБУЗ НСО «ГКБ № 1».

Критерии включения:

- первично операбельный рак молочной железы (0, I, IIA, IIB, IIIA стадии);
- инвазивный рак молочной железы и протоковый рак in situ (DCIS);
- наличие ответа на неоадъювантную химиотерапию;
- выполнение широкой секторальной резекции с подмышечной лимфаденэктомией либо онкопластической резекции с подмышечной лимфаденэктомией.

Критерии исключения:

- метастатический рак молочной железы;
- местно-распространенный первично неоперабельный рак молочной железы (IIIB, IV стадии);
- отсутствие эффекта или прогрессирование в процессе неоадъювантной химиотерапии;

Пациентки были разделены на две группы исследования в соответствии с характером хирургического вмешательства.

В первую группу вошли 40 пациенток, которым выполняли онкопластическую резекцию с подмышечной лимфаденэктомией.

Во вторую группу – 44 пациентки, которым выполняли широкую секторальную резекцию с подмышечной лимфаденэктомией.

После хирургического этапа лечения всем пациенткам проводилась лучевая терапия.

Срок наблюдения за пациентками составил два года с момента хирургического вмешательства.

Техника онкопластической резекции с подмышечной лимфаденэктомией

Операцию выполняли под эндотрахеальным наркозом в асептических условиях. По линиям кожной разметки проводили дезэпителизацию кожи, выкраивали дезэпителизованный участок в основании молочной железы – дермальный «язык». Широко иссекали сектор молочной железы с новообразованием. Выполнялись соскобы с раневых поверхностей: медиальная, латеральная стенка, дно раны, параареолярная зона.

После cito-цитологического исследования материала при отсутствии клеток злокачественной опухоли переходили к пластическому этапу операции. После мобилизации кожно-жировых лоскутов в стороны и ткани молочной железы вверх, «язык» фиксировали к большой грудной мышце швами. Сосково-ареолярный комплекс перемещали в новую позицию.

При необходимости производили резекцию ткани молочной железы в латеральной, центральной и медиальной зонах и перемещали мобилизованную ткань молочной железы на донорское место. Выполняли контроль гемостаза. К «языку» фиксировали ткань молочной железы. Дренаж в рану устанавливали через контрапертуру, фиксировали к коже отдельным швом. Накладывали центральный шов, внутридермальные горизонтальные и вертикальные швы на рану. Из аксиллярного доступа выполняли подмышечную лимфаденэктомию с I–II–III уровней. Асептические наклейки.

Техника широкой секторальной резекции с подмышечной лимфаденэктомией

Под эндотрахеальным наркозом в асептических условиях проводили дугообразные разрезы кожи и подкожно-жировой клетчатки в зоне предоперационной разметки с соблюдением правил абластики широко иссекали сектор молочной железы в верхне-внутреннем квадранте с резекцией прилежащего участка фасции большой грудной мышцы. После cito-цитологического исследования материала при

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики больных РМЖ
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with BC

Параметр / Parameter	I группа – больные РМЖ перенесшие ОПР с ПЛАЭ (n = 40) / I group – BC patients after OPR with ALAE (n = 40)	II группа – больные РМЖ перенесшие ШСР с ПЛАЭ (n = 44) / Group II – patients with BC who underwent WSR with ALAE (n = 44)
Возраст / Age	49,9 ± 8,9	60,5 ± 9,7
Иммуногистохимический тип опухоли / Immunohistochemical type of tumor	Люм.А – 21 (52,5 %) Люм.В (–) – 11 (27,5 %) Люм.В (+) – 4 (10 %) HER2/neu (+) – 2 (5 %) (трижды-негативный) – 2 (5 %) Lum.A – 21 (52.5 %) Lum.B (–) – 11 (27.5 %) Lum.B (+) – 4 (10 %) HER2/neu (+) – 2 (5 %) (triplegenegative) – 2 (5 %)	Люм.А – 24 (54,5 %) Люм.В (–) – 12 (27,2 %) Люм.В (+) – 3 (6,8 %) HER2/neu (+) – 4 (9 %) (трижды-негативный) – 1 (2,2 %) Lum.A – 24 (54.5 %) Lum.B (–) – 12 (27.2 %) Lum.B (+) – 3 (6.8 %) HER2/neu (+) – 4 (9 %) (triplegenegative) – 1 (2.2 %)
Стадия / Stage	I – 28 (70 %) II – 6 (15 %) III – 6 (15 %)	I – 27 (61,3 %) II – 13 (29,5 %) III – 4 (9 %)
Степень дифференцировки / Grade		
G1	22 (55 %)	30 (68,1 %)
G2	13 (32,5 %)	11 (25 %)
G3	5 (12,5 %)	3 (6,8 %)

Примечание: Люм.А – Люминальный А тип опухоли; Люм.В (–) – Люминальный В тип (HER2/neu – отрицательный); Люм.В (+) – Люминальный В тип (HER2/neu – положительный); HER2/neu (+) – HER2/neu-положительный тип опухоли; (трижды-негативный) – Тройной негативный тип опухоли.

Note: Lum.A – Luminal A type of tumor; Lum.B (–) – Luminal B type (HER2/neu – negative); Lum.B (+) – Luminal B type (HER2/neu – positive); HER2/neu (+) – HER2/neu-positive type of tumor; (triplegenegative) – Triple negative type of tumor.

Таблица 2. Анализ безрецидивной и безметастатической выживаемости
Table 2. Analysis of relapse-free and metastatic survival

Периоды наблюдения / Examination period	ОПР с ПЛАЭ / OPR with ALAE	ШСР с ПЛАЭ / WSR with ALAE	ОПР с ПЛАЭ / OPR with ALAE	ШСР с ПЛАЭ / WSR with ALAE
	Местные рецидивы / Local relapses		Отдаленные метастазы / Distal metastases	
3 мес. / 3 months	0	0	0	0
6 мес. / 6 months	0	0	0	0
9 мес. / 9 months	0	0	0	0
12 мес. / 12 months	0	0	0	0
15 мес. / 15 months	0	2**	1***	0
18 мес. / 18 months	1*	0	0	1****
21 мес. / 21 months	0	0	0	0
24 мес. / 24 months	0	0	0	0
Всего / In total	1	2	1	1

Примечание: * – рецидив в квадрат молочной железы, ** – рецидив в послеоперационном рубце, *** – метастазы в легкие, **** – метастазы в легкие.

Note: * – recurrence of breast cancer, ** – relapse in the postoperative scar, *** – metastases to the lungs, **** – metastases to the lungs.

отсутствие клеток злокачественной опухоли переходили к подмышечной лимфаденэктомии.

Выполнялся дугообразный разрез кожи в проекции аксиллярной зоны. Лоскуты мобилизовали. Удаляли аксиллярную клетчатку с лимфоузлами I–III уровней. Выполняли контроль гемостаза. Дренаж в рану устанавливали через контрапертуру. Накладывали косметический шов, асептические повязки [10].

Статистический анализ

В процессе исследования пациентки были сравнимы по стадиям (TNM), гистологическому типу, а также по морфогенетическим данным.

Выживаемость изучали по количеству местных рецидивов и отдаленных метастазов на основании лабораторно-инструментальных данных. Качество жизни оценивалось на основании анамнестических данных (индекс Карновского, шкала ECOG).

Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных показателей, количественные с помощью медианы безрецидивной и общей выживаемости.

Оценку выживаемости в группах осуществляли с помощью кривых Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 84 пациенток, включенных в исследование, онкопластические резекции с подмышечной лимфаденэктомией (ОПР с ПЛАЭ), выполнены 40 пациенткам, широкие секторальные резекции с подмышечной лимфаденэктомией (ШСР с ПЛАЭ) – 44 пациенткам.

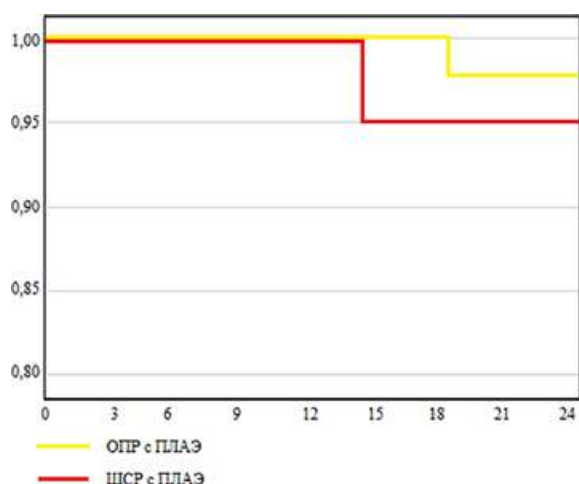


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость, оцененная по методу Каплана-Мейера.

Fig. 1. Relapse-free survival estimated by the Kaplan-Meier method.

Средний возраст пациенток в первой группе составил 49,9, во второй – 60,5.

Среди всех пациенток наиболее частым ИГХИ-типом был люминальный тип А и В (HER2/neu-негативный). В группах преобладали пациентки на I стадии заболевания. По степени дифференцировки преимущественно G1–2.

В первой группе пациенток безрецидивная и общая выживаемость составила 97,5 %. При этом локальный рецидив обнаружен у пациентки с тройным негативным типом опухоли, отдаленные метастазы в легкие – у пациентки с HER2/neu-позитивным типом. Во второй группе безрецидивная выживаемость составила 95,4 %, общая – 97,7 %. Рецидивы у двух пациенток с HER2/neu-позитивным типом, метастазы в легкие – у пациентки с тройным негативным типом. Частота рецидивов в первой группе составила 2,5 %, во второй – 4,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали онкологическую безопасность ШСР с ПЛАЭ и ОПР с ПЛАЭ, в том числе после неoadъювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией.

Полученные данные подтверждают проведенные ранее исследования. Так, согласно L. De La Cruz и соавт., в 2016 г. представили данные систематического обзора, в который были включены результаты 474 исследований. Период наблюдения – 50,5 мес. Общая и безрецидивная выживаемость составили 95 и 90 %. Частота рецидивов ниже чем в представлен-

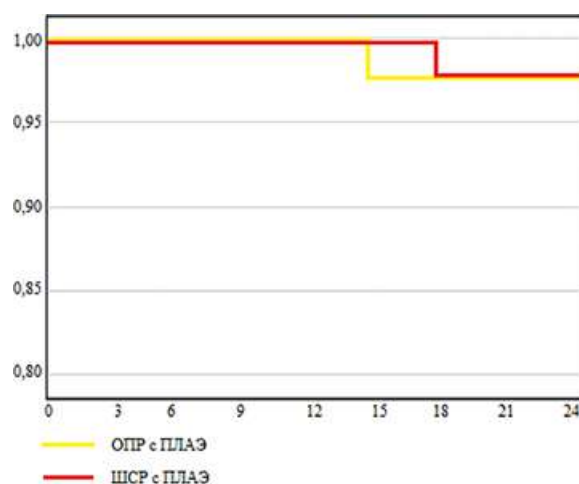


Рис. 2. Общая выживаемость, оцененная по методу Каплана-Мейера.

Fig. 2. Overall survival estimated by the Kaplan-Meier method.

ной нами работе – 3,2 %. Напротив в систематическом обзоре E. C. Yiannakourou, в который включено 2830 случаев первичного рака молочной железы, частота рецидивов составила 10,8 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели безрецидивной выживаемости выше на 2,1 % у пациентов I группы, которым проводилась

онкопластическая резекция с подмышечной лимфаденэктомией, а показатели общей выживаемости у больных обеих групп относительно не различаются. Частота рецидивов в первой группе составила 2,5 %, во второй – 4,5%. При выполнении онкопластической резекции молочной железы хирург менее ограничен в объеме удаляемых тканей молочной железы. Что, по-видимому, уменьшает процент местных рецидивов в сравнении с ШСР с ПЛАЭ.

Список источников

1. Нурманова А., Султанова З. И., Аннаоразов Ы. А. Факторы и их роль в заболеваемости, смертности, выживаемости при раке молочной железы. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2018;(1):112–114.
2. Семиглазов В. Ф., Мерабишвили В. М., Семиглазов В. В., Комяхов А. В., Демин Е. В., Атрощенко А. В. и др. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017;63(3):375–384.
3. Гигинейшвили Г. Р., Котенко Н. В., Ланберг О. А. Применение арт-психотерапии у женщин после мастэктомии по поводу рака молочной железы. Вестник восстановительной медицины. 2019;(6(94)):22–26.
4. Dauplat J, Kwiatkowski F, Rouanet P, Delay E, Clough K, Verhaeghe JL, et al. Quality of life after mastectomy with or without immediate breast reconstruction. Br J Surg. 2017 Aug;104(9):1197–1206. <https://doi.org/10.1002/bjs.10537>
5. Kim M-S, Kim SY, Kim J-H, Park B, Choi HG. Depression in breast cancer patients who have undergone mastectomy: A national cohort study. PLoS One. 2017;12(4):e0175395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175395>
6. Türk KE, Yılmaz M. The Effect on Quality of Life and Body Image of Mastectomy Among Breast Cancer Survivors. Eur J Breast Health. 2018 Oct;14(4):205–210. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3875>
7. Бит-Сава Е. М., Егоренков В. В., Дамения А. О., Мельникова О. А., Ахмедов Р. М., Моногарова М. А. и др. Новые подходы в хирургии рака молочной железы. Практическая онкология. 2017;18(3):232–245. Доступно по: <https://practical-oncology.ru/articles/592.pdf>, Дата обращения: 04.11.2021.
8. Рассказова Е. А. Современные принципы лечения рака молочной железы. Врач. 2017;(5):1–4.
9. Никитина Е. А. Органосохраняющие операции в лечении больных раком молочной железы Центральной локализации. Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН. 2017;(1):136.
10. Рябчиков Д. А., Воронников И. К., Дудина И. А., Казаков А. М., Денчик Д. А. Актуальные вопросы онкопластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2019;178(5):36–46.

References

1. Nurmanova A, Sultanova ZI, Annaorazov YA. Factors and their role in morbidity, mortality, and survival in breast cancer. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2018;(1):112–114. (In Russ.).
2. Semiglazov VF, Merabishvili VM, Semiglazov VV, Komyakhov AV, Demin EV, Atroshchenko AV, et al. Epidemiology and screening of breast cancer. Oncology Issues. 2017;63(3):375–384. (In Russ.).
3. Gigineishvili GR, Kotenko NV, Lanberg OA. Art-psychotherapy in women after mastectomy for breast cancer. Bulletin of Restorative Medicine. 2019;(6(94)):22–26. (In Russ.).
4. Dauplat J, Kwiatkowski F, Rouanet P, Delay E, Clough K, Verhaeghe JL, et al. Quality of life after mastectomy with or without immediate breast reconstruction. Br J Surg. 2017 Aug;104(9):1197–1206. <https://doi.org/10.1002/bjs.10537>
5. Kim M-S, Kim SY, Kim J-H, Park B, Choi HG. Depression in breast cancer patients who have undergone mastectomy: A national cohort study. PLoS One. 2017;12(4):e0175395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175395>
6. Türk KE, Yılmaz M. The Effect on Quality of Life and Body Image of Mastectomy Among Breast Cancer Survivors. Eur J Breast Health. 2018 Oct;14(4):205–210. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3875>
7. Bit-Sava EM, Egorenkov VV, Damiya AO, Melnikova OA, Akhmedov RM, Monogarova MA, et al. New approaches in breast cancer surgery. Practical Oncology. 2017;18(3):232–245. (In Russ.). Available at: <https://practical-oncology.ru/articles/592.pdf>, Accessed: 04.11.2021.
8. Rasskazova EA. Modern principles of breast cancer treatment. Doctor Journal. 2017;(5):1–4.
9. Nikitina EA Organ-preserving operations in the treatment of patients with breast cancer of central localization. Russian Cancer Research Center. NN Blokhin RAMS. 2017;(1):136. (In Russ.).
10. Ryabchikov DA, Vorotnikov IK, Dudina IA, Kazakov AM, Denchik DA. Topical issues of oncoplastic breast cancer surgery. Bulletin of surgery named after I.I. Grekov. 2019;178(5):36–46. (In Russ.).

Информация об авторах:

Бабаева Оксана Гасановна ✉ – онколог онкологического отделения №3 ГБУЗ НСО «ГКБ №1», г. Новосибирск, Российская Федерация.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7798-8860>

Сидоров Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, научный руководитель, заведующий кафедрой хирургических болезней ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация; заведующий онкологического отделения №3 ГБУЗ НСО «ГКБ №1», г. Новосибирск, Российская Федерация. SPIN: 6969-5127, AuthorID: 820917

Новиков Сергей Силантьевич – к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация; консультант хирургического отделения №1 ГБУЗ НСО «ГКБ №25», г. Новосибирск, Российская Федерация. AuthorID: 397052

Квон Татьяна Эдуардовна – онколог ГБУЗ НСО «БЦГБ», г. Бердск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-0139>

Шевченко Ксения Евгеньевна – онколог Центра новых медицинских технологий, г. Новосибирск, Российская Федерация, г. Новосибирск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1126-6889>

Information about authors:

Oksana G. Babayeva ✉ – Oncologist of the 3rd Oncology Department of the City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7798-8860>

Sergey V. Sidorov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Supervisor, Head of the Department of Surgical Diseases Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation; head of the Oncology Department No. 3, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation. SPIN: 6969-5127, AuthorID: 820917

Sergey S. Novikov – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Surgical Diseases Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation; consultant of the surgical department No. 1 City Clinical Hospital No. 25, Novosibirsk, Russian Federation. AuthorID: 397052

Tatyana E. Kvon – Oncologist Berdsk Central City Hospital, Berdsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-0139>

Kseniya E. Shevchenko – Oncologist Center for New Medical Technologies, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1126-6889>

Вклад авторов:

Бабаева О. Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Сидоров С. В. – научное редактирование;

Бабаева О. Г., Сидоров С. В., Новиков С. С. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Бабаева О. Г., Квон Т. Э., Шевченко К. Е. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Authors contribution:

Babayeva O. G. – research concept and design, text writing, material processing;

Sidorov S. V. – scientific editing;

Babayeva O. G., Sidorov S. V., Novikov S. S. – technical editing, bibliography design, preparation of illustrations;

Babayeva O. G., Kvon T. E., Shevchenko K. E. – data collection, analysis and interpretation, assistance in operations, preparation of the article.



МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ, ОСЛОЖНЕННАЯ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Р. В. Роюк^{1✉}, С. К. Яровой^{2,3}, Р. А. Хромов³

1. Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, г. Москва, Российская Федерация
 2. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
 3. ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация
- ✉ royuk@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности хронического обструктивного пиелонефрита (ХОП) у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. В исследование исходно было включено 618 пациентов, страдающих мочекаменной болезнью, осложненной ХОП. Были сформированы 3 группы: в первую (I) из них были включены 42 пациента с ХОП и неосложненной ишемической болезнью сердца (ИБС); во II – 38 пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН); III (контрольную) группу составили 24 респондента с рецидивирующей мочекаменной болезнью.

Результаты. В выборке преобладали мужчины (78 %). Сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) страдали 144 (23,3 %) больных, у 38 (26,4 %) из которых имела место ХСН. Обострения ХОП у пациентов I группы развивались в 1,5 раза чаще (один раз в 2,8–3 года), чем у больных из группы контроля (в среднем через 18 мес. против 28), а во II группе – практически ежегодно (1 раз в 13 мес). Во всей когорте ($n = 618$) пиелонефрит трансформировался в гнойно-деструктивный в 19 (3,1 %) случаях; в группе с сопутствующими ССЗ это осложнение развилось в 7 (4,9 % от 144) случаях, в остальных 12 (2,5 % от 474) – в группе респондентов без ССЗ. Во II группе гнойно-деструктивная форма имела место у 4 (10,5 %) пациентов; их доля в общей группе пациентов с ССЗ составила 2,8 % (различия достоверны – $p < 0,05$). Из 19-ти пациентов с гнойно-деструктивным пиелонефритом на фоне нефролитиаза более трети (7 человек – 36,8 %) имели сопутствующую ИБС, а из 7-ми пациентов с этим грозным осложнением, развившемся на фоне сопутствующей ИБС более половины (4 человека – 57,1 %) имели ХСН различной степени выраженности. Химический состав мочевых камней определяли с помощью спектрального анализатора NICOLET iS10 (Thermo scientific, США). Стадии ХСН определяли в соответствии с классификацией Стражеско–Василенко [Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко, 1935]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 19. Вычисляли абсолютные и относительные показатели, а также точный критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони; достоверными различия считали при $p < 0,05$.

Заключение. У пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующими ССЗ (особенно с осложненными ХСН) чаще развиваются обострения ХОП, чаще происходит трансформация в гнойно-деструктивную форму.

Ключевые слова:

гнойно-деструктивная форма, обострение, рецидивирующий нефролитиаз, сердечно-сосудистые заболевания, хронический обструктивный пиелонефрит, хроническая сердечная недостаточность

Для корреспонденции:

Рюк Руслан Валерьевич – к.м.н., начальник урологического отделения филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Поперечный просек, д. 17

E-mail: royuk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

SPIN: 5478-9593, AuthorID: 1001272

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Рюк Р. В., Яровой С. К., Хромов Р. А. Мочекаменная болезнь, осложненная хроническим обструктивным пиелонефритом у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 72–79. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-7>.

Статья поступила в редакцию 04.08.2021; одобрена после рецензирования 28.09.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Рюк Р. В., Яровой С. К., Хромов Р. А., 2021

UROLITHIASIS COMPLICATED BY CHRONIC OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

R. V. Royuk^{1✉}, S. K. Yarovoy^{2,3}, R. A. Khomov³

1. N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

2. N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

3. D. D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

✉ royuk@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the features of chronic obstructive pyelonephritis in patients with recurrent nephrolithiasis and concomitant diseases of the cardiovascular system.

Materials and methods. The study included a total of 618 patients suffering from recurrent nephrolithiasis complicated by ChOP. The 3 groups were formed: the first (I) of them included 42 patients with ChOP and uncomplicated coronary heart disease (CHD); the second (II) – 38 patients with CHD complicated by chronic heart failure (CHF); III (control) group consisted of 24 respondents with recurrent urolithiasis.

Results. The sample was dominated by men (78 %). In total, there were 474 (76.7 %) patients with intact cardiovascular system. Cardiovascular disease (CVD) suffered from 144 (23.3 %) patients, 38 (26.4 %) of whom had CHF of varying severity. Exacerbations of ChOP in patients of group I developed 1.5 times more often (once in 2.8–3 years) than in patients from the control group (on average after 18 months versus 28), and in group II almost annually (1 time in 13 months). In the entire cohort ($n = 618$), pyelonephritis was transformed into purulent-destructive in 19 (3.1 %) cases; with concomitant CVD, this complication developed in 7 (4.9 % of 144) cases, the remaining 12 (2.5 % of 474) respondents did not suffer from CVD. In group II, the purulent-destructive form occurred in 4 (10.5 %) patients; their share in the general group of patients with CVD was 2.8 % (the differences were significant – $p < 0.05$). Of the 19 patients with purulent-destructive pyelonephritis on the background of nephrolithiasis, more than a third (7 people – 36.8 %) had concomitant CHD, and of the 7 patients with this terrible complication that developed on the background of concomitant CHD, more than half (4 people – 57.1 %) had CHF of varying severity. The chemical composition of the urine samples was determined using a NICOLET iS10 spectral analyzer (Thermo scientific, USA). The stages of CHF were determined in accordance with the Strazhesco–Vasilenko classification [N. D. Strazhesco, V. H. Vasilenko, 1935]. Statistical data processing was carried out using the SPSS program 19. Absolute and relative indicators were calculated, as well as the exact Fisher criterion, taking into account the Bonferroni correction; the differences were considered reliable at $p < 0.05$.

Conclusion. In patients with recurrent nephrolithiasis and concomitant CVD (especially with complicated CHF), exacerbations of obstructive pyelonephritis develop more often, the inflammatory process often turns into a purulent-destructive form.

Keywords:

purulent-destructive form, exacerbation, recurrent nephrolithiasis, cardiovascular diseases, chronic obstructive pyelonephritis, chronic heart failure

For correspondence:

Ruslan V. Royuk – Cand. Sci. (Med.), head of the urological department of branch No. 1 N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Address: 17 Cross-glade street, Moscow 107014, Russian Federation

E-mail: royuk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

SPIN: 5478-9593, AuthorID: 1001272

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Royuk R. V., Yarovoy S. K., Khomov R. A. Urolithiasis complicated by chronic obstructive pyelonephritis in patients with concomitant diseases of the cardiovascular system. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 72–79. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-7>.

The article was submitted 04.08.2021; approved after reviewing 28.09.2021; accepted for publication 10.12.2021.

В последние годы во многих отраслях клинической медицины, в том числе и в урологии, активно обсуждается проблема коморбидности [1–5]. Сопутствующие заболевания существенно влияют как на клиническую картину, так и на подходы к лечению очень многих нозологий. Наиболее часто наблюдаемый вариант коморбидности в реальной урологической практике – это сочетание рецидивирующего нефролитиаза и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – ГБ, ишемическая болезнь сердца – ИБС).

Неоднократно высказывалось мнение не только о некоторых общих патологических звеньях в развитии мочекаменной болезни (МКБ) и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), но и о причинах их прогрессирования (нарушения углеводного и липидного обмена в рамках метаболического синдрома, сахарного диабета, ГБ, ожирение и др.) [6–11].

Исследования, посвященные сочетанию нефролитиаза и ССЗ, малочисленны, и, как правило, являются узкоспециализированными, прикладными. Работы И. Б. Заболотских и соавт. (2011), а также других исследователей посвящены вопросам кардиотропной терапии в периоперационном периоде у таких пациентов [12–14]. Б. Ж. Иманов и соавт. (2018), A. S. Maisel et al. (2011), S. Lai et al. (2016), изучали особенности эпидемиологии, патогенеза, прогрессирования и подходы к лечению почечной недостаточности в рамках кардиоренального синдрома, без конкретной взаимосвязи с пиелонефритом на фоне МКБ [15–17].

Хронический обструктивный пиелонефрит (ХОП) – все чаще встречающееся закономерное осложнение МКБ; его проявления в той или иной степени присутствуют практически у всех пациентов с рецидивами нефролитиаза, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний [18].

Как правило, при рецидивирующем уролитиазе ХОП (вторичный по отношению к камнеобразованию) протекает приступообразно; после появления участков интерстициального фиброза в почечной паренхиме течение его приобретает прогрессивный характер [19]. Рецидивы нефролитиаза у пациентов с ССЗ (по нашим предположениям) происходят чаще, как и обострения пиелонефрита.

При наличии сопутствующих ССЗ вероятность формирования гнойно-деструктивных очагов в почке также должна возрасти; данных в специальной литературе мы не обнаружили.

ИБС, осложненная хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различной степени выраженности зафиксирована у 20,9 % пациентов с нефролитиазом. ХСН (без уточнения стадии) встречается в среднем у 25,3 % пациентов, имеющих сочетание ИБС

и рецидивирующей мочекаменной болезнью (МКБ), или у 5,9 % от общей популяции больных нефролитиазом [2; 5]. Столь высокая частота встречаемости сама по себе делает это направление исследований актуальным.

Цель исследования: изучить особенности хронического обструктивного пиелонефрита (ХОП) у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование было включено 618 пациентов, страдающих рецидивирующей МКБ, 517 из которых находились на стационарном лечении в отделении экстренной урологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) Городской клинической больницы (ГКБ) им. Д. Д. Плетнева Департамента здравоохранения (ДЗ) г. Москвы, еще 101 – в урологическом отделении военного госпиталя – филиале № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) «Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ в 2007–2020 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст – от 18 лет и старше;
- пациенты с диагнозом рецидивирующая МКБ;
- пациенты с диагнозом МКБ и сопутствующими ССЗ (ИБС, ГБ, ИБС + ГБ) без ХСН;
- пациенты с диагнозом МКБ и ИБС, осложненной ХСН.

Критерии исключения:

- симптоматический нефролитиаз (гиперпаратиреоз, дисфункции почечных канальцев любого генеза, псориаз, хроническая гемолитическая анемия и др.);
- иммунодефицитные состояния (декомпенсированный СД, злокачественные новообразования любой локализации, иммуносупрессивная терапия и др.);
- сопутствующие хронические инфекционные процессы в стадии обострения (кроме инфекции мочевыводящих путей);
- хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин.;
- печеночная недостаточность.

Все пациенты, исходно включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту (min. – 32; Mo = Me – 64; min. – 83) и полу – преобладали мужчины (78 %). ССЗ были зафиксированы у 144 (23,3 %) больных, у 38 (26,4 %) из которых имела место ХСН различной степени выраженности; у 474 (76,7 %) пациентов заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены не были.

В дальнейшем были сформированы 3 группы: в первую (I) из них были включены 42 пациента с ХОП и неосложненной ИБС; во II – 38 пациентов с ИБС, осложненной ХСН (независимо от стадии). У всех больных с диагнозом «ИБС» имел место зафиксированный в медицинской документации кардиосклероз: атеросклеротический и/или постинфарктный. Группу контроля (III) составили 24 пациента с рецидивирующим нефролитиазом.

Химический состав мочевых камней определяли с помощью спектрального анализатора NICOLET iS10 (Thermo scientific, США).

Стадии ХСН определяли в соответствии с классификацией Стражеско–Василенко [Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко, 1935].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 19. Вычисляли абсолютные и относительные показатели, а также точный критерий Фишера с учетом поправки Бонферрони; достоверными различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Для адекватного выявления особенностей пиелонефрита в изучаемой клинической ситуации следует вспомнить основные характеристики, по которым оценивают любое поражение почек:

- этиология (иммунная, инфекционная, генетическая, сосудистая и др.);
- симметричность патологического процесса;
- характер течения (прогрессирующий/непрогрессирующий, протекающий с обострениями и ремиссиями или прогрессирующе);
- скорость прогрессирования/частота и тяжесть обострений.

Теперь рассмотрим изучаемую ситуацию по этим критериям.

Этиология ХОП при нефролитиазе, как правило, инфекционная; особенности заключаются в наличии специфических именно для этой группы пациентов

Таблица 1. Характеристики пациентов (n = 104)
Table 1. Characteristics on patients (n = 104)

Характеристика / Characteristics	Группы пациентов, в том числе / Patients' groups, including:			Итого / Total of
	I (n = 42)	II (n = 38)	III (n = 24)	
Пол, в том числе / Sex, including:				
Мужской / Male	33	27	19	79 (76 %)
Женский / Female	9	11	5	25 (24 %)
Возраст, лет, в том числе: / Age, in years, including:				
40–49	-	1	6	7 (6,7 %)
50–59	31	5	11	47 (45,2 %)
60–69	7	18	7	32 (30,8 %)
70–79	4	14	-	18 (17,3 %)
Всего / Total of	42	38	24	104
Химический состав камней*, в том числе / Chemical structure of stones*, including:				
Оксалаты / Oxalates	21	20*	18	59 (56,8 %)
Ураты / Urates	10	16	2	28 (26,9 %)
Фосфаты / Phosphates	3	-	2	5 (4,8 %)
Смешанные / Mixed	8	2	2	12 (11,5 %)
Всего / Total of	42	38	24	104

Примечания: * – доступных для анализа (вышедших самостоятельно или полученных во время операции); ** – 13 из 20 оксалатных нефролитов выявлено у пациентов с ХСН IIA стадии.

Notes: * – available for analysis (released independently or obtained during surgery); ** – 13 out of 20 oxalate nephroliths were detected in patients with CHF stage IIA.

инфекционных агентов, частоте их выявления, а также в их чувствительности к противомикробным средствам / частоте выделения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Данные нашего исследования, проведенного в 2019 г., показали, что у пациентов с МКБ, сочетающейся с ССЗ, спектр возбудителей, вызывающих пиелонефрит, аналогичен таковому у всех пациентов с нефролитиазом; необходимость в превентивном назначении препаратов резерва отсутствовала. Тем не менее, у пациентов с ИБС и ГБ достоверно чаще (в 24,2 %) случаев в моче обнаруживали грамположительную флору (в основном – *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*) при одновременном снижении до 25,8 % доли грамотрицательной (в основном *Escherichiae coli*) [20].

ХОП – *асимметричная нефропатия*, вторичная по отношению к камнеобразованию; особенностей, проистекающих от наличия у пациента хронических ССЗ, обнаружено не было.

В настоящее время в урологии отсутствует официально признанная методика количественной оценки тяжести воспалительного процесса. В других направлениях клинической медицины, например, в ревматологии, введено понятие «активность». В руководстве «Рациональная фармакотерапия в нефрологии» присутствуют ссылки на степени тяжести пиелонефрита (но не «активности»), при этом критерии их оценки не расшифрованы [19]. Вместе с тем, мы полагались на общепризнанную классификацию фаз хронического пиелонефрита [18].

Общеизвестно, что ХОП протекает приступообразно до появления участков интерстициального фиброза в почечной паренхиме, после чего характер его течения меняется на приступообразно-прогредиентный [19; 20]. Сопутствующее поражение сердечно-сосудистой системы, не меняя принципиально характера течения заболевания, тем не менее, может оказывать влияние на частоту обострений и скорость прогрессирования нефросклероза.

Скорость *прогрессирования* нефропатии – самый клинически значимый, и вместе с тем самый сложный вопрос.

Обострения ХОП у пациентов I группы развивались в 1,5 раза чаще (один раз в 2,8–3 года), чем у больных из группы контроля (в среднем через 18 мес. против 28), а во II группе практически ежегодно (1 раз в 13 мес.), то есть у коморбидных пациентов патологический процесс (образование камней) развивается быстрее.

У пациентов среднего возраста, не имеющих явных сопутствующих заболеваний, ХОП протекает менее агрессивно, практически без развития *гнойно-деструктивных форм*, что можно объяснить сохранным иммунитетом и отсутствием структурных (фиброзных) изменений в паренхиме почки, которые

возникают при частых обострениях воспалительного процесса как в самом органе, так и в мочевыводящих путях. В этой когорте восстановление адекватного пассажа мочи в сочетании со стандартной антибактериальной терапией, как, правило, в высшей степени эффективны, а частота перехода из стадии серозного воспаления в гнойно-деструктивный процесс сравнительно невысока. В. В. Базаев и соавт. (2019) приводят цифру 0,2 %, т.е. один случай на 500 пациентов с острым обструктивным пиелонефритом [21].

При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых, вероятность формирования гнойно-деструктивных очагов в почке должна возрасти; конкретные цифры в специальной литературе обнаружены не были.

Во всей когорте ($n = 618$) острый обструктивный пиелонефрит трансформировался в гнойно-деструктивный в 19 (3,1 %) случаях; в группе с сопутствующими ССЗ ($n = 144$) это осложнение развилось в 7 (4,9 %) случаях, остальные 12 (2,5 %) зафиксированы в группе респондентов ($n = 474$), при обследовании которых в стационаре не были выявлены ГБ и ИБС (эти диагнозы также не были упомянуты ранее и в медицинской документации).

Во II группе гнойно-деструктивная форма имела место у 4 (10,5 %) пациентов; их доля в общей группе пациентов с ССЗ ($n = 144$) составила 2,8 % (различия достоверны – $p < 0,05$).

Можно рассмотреть ситуацию и с другой стороны – более наглядно. Из 19-ти пациентов с гнойно-деструктивным пиелонефритом на фоне нефролитиаза более трети (7 человек – 36,8 %) имели сопутствующую ИБС, а из 7-ми пациентов с этим грозным осложнением, развившемся на фоне сопутствующей ИБС более половины (4 человека – 57,1 %) имели ХСН различной степени выраженности.

Таким образом, наличие у пациента ИБС и, особенно, ХСН может быть причиной повышенного риска развития гнойно-деструктивных форм пиелонефрита.

Гнойно-деструктивный воспалительный процесс в ткани почек обычно бесследно не проходит, оставляя после себя очаги нефросклероза и функциональные дефекты; в данном контексте степень восстановления почки не принципиальна; главное, что орган сохранен, а не утрачен. В современных условиях при своевременном обращении пациента нефрэктомия по поводу гнойного пиелонефрита составляет редкость. Комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство (декапсуляция и др.), массивную антибактериальную и инфузионную терапию, эфферентные методы детоксикации, позволяет в основном сохранить почку.

В ГБУЗ «ГКБ им Д. Д. Плетнёва ДЗМ» г. Москвы в течение 5 лет (2015–2019 гг.) по поводу гнойно-деструктивного пиелонефрита получал лечение 91

пациент. В 9 (9,9 %) случаях была выполнена нефрэктомия; из них 6-ро больных – 2/3 – имели сопутствующую ИБС, осложненную ХСН. В целом процент нефрэктомий можно считать умеренным; он соизмерим с данными специальной литературы, особенно учитывая, что часть пациентов обращается за урологической помощью несвоевременно [22; 23].

Тем не менее, высокую частоту «первичных» нефрэктомий у коморбидных пациентов определяет не только склонность к быстрому абсцедированию, хотя, безусловно, именно это является первопричиной. При сопутствующих ССЗ de facto происходит расширение показаний к нефрэктомии, вызванное стремлением сократить время операции (крайне высоки риски самого вмешательства и анестезиологического пособия) и максимально радикально санировать очаг инфекции, угрожающий развитием бактериотоксического шока, который у этих пациентов имеет неблагоприятный прогноз.

Завершая обсуждение проблемы ХОП у коморбидных пациентов, стоит упомянуть еще один принци-

пальный аспект. Тяжелые обострения пиелонефрита, как уже было упомянуто ранее, оставляют после себя очаги нефросклероза и функциональные дефекты, что в конечном итоге приводит к развитию хронической болезни почек. Вероятность развития и скорость прогрессирования последней в нефрологии считают ключевыми характеристиками нефропатий; эта тема сложна и многогранна, она нуждается в отдельном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности клинического течения ХОП у пациентов с сопутствующими ССЗ:

- повышенная вероятность грамположительной флоры как этиологического фактора;
- большая частота обострений (определяемая большей частотой рецидивов камнеобразования);
- выраженная склонность к переходу от серозного воспаления к гнойно-деструктивным формам.

Список источников

1. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. BMC Public Health. 2008 Jun 27;8:221. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-221>
2. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Болдуева С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>
3. Лазебник Л. Б., Верткин А. Л., Конев Ю. В. Старение: профессиональный врачебный подход (Национальное руководство). М.: Эксмо. 2014, 320 с.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
5. Tonelli M, Wiebe N, Guthrie B, James MT, Quan H, Fortin M, et al. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. Kidney Int. 2015 Oct;88(4):859–866. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.228>
6. Daudon M, Jungers P. Diabetes and nephrolithiasis. Curr Diab Rep. 2007 Dec;7(6):443–448. <https://doi.org/10.1007/s11892-007-0075-6>
7. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun;94(6):1853–1878. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2291>
8. Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP, Braun C, Hesse A, Alken P, et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? Urol Int. 2009;82(3):350–355. <https://doi.org/10.1159/000209371>
9. Просяников М. Ю., Анохин Н. В., Голованов С. А., Кирпатовский В. И., Сивков А. В., Константинова О. В. и др. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? Экспериментальная и клиническая урология. 2018;(3):34–41.
10. Насыбуллина А. А., Булашова О. В., Хазова Е. В., Газизянова В. М., Малкова М. И. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов. Практическая медицина. 2015;(3-2(88)):46–49.
11. Голованов С. А., Сивков А. В., Анохин Н. В., Дрожжева В. В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;(4):94–99.
12. Perioperative ведение больных с сопутствующими заболеваниями. Под ред. И. Б. Заболотских. М.: Практическая медицина, 2011.
13. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of

the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Oct;31(10):517–573. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>

14. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Feb;27(2):92–137. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334c017>

15. Иманов Б. Ж., Муркамилов И. Т., Сабиров И. С., Сарыбаев А. Ш. Влияние почечной дисфункции на сердечно-сосудистую систему. Возможности ранней диагностики почечной дисфункции. *Архив внутренней медицины.* 2018;8(4):260–265. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265>

16. Lai S, Ciccariello M, Dimko M, Galani A, Lucci S, Cianci R, et al. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardiorenal Ultrasound Parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):654–662. <https://doi.org/10.1159/000447934>

17. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jan;26(1):62–74. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq647>

18. Лопаткин Н. А. Руководство по урологии. М.: Медицина, 1998.

19. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Под ред. Н. А. Мухина, Л. В. Козловской, Е. М. Шиловой. Москва: Литтерра. 2008, 639 с.

20. Мазо Е. Б., Винницкий Л. И., Литвинов В. А., Черепихина Н. Е., Бурдакова Ю. А., Элбейк Т., Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и их клинко-диагностическая значимость. *Терапевтический архив.* 2007;79(1):85–89.

21. Базаев В. В., Дутов В. В., Уренков С. Б., Мамедов Э. А., Романов Д. В., Подойницын А. А. Двусторонний острый гнойно-деструктивный пиелонефрит после выполнения контактной уретеролитотрипсии. *Урология.* 2019;(5):114–118. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.114-118>

22. Кирилов А. Н., Чернецова Г. С. Причины нефрэктомии у больных с острым гнойным пиелонефритом. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.* 2016; 16(3):42–43.

23. Полянцева А. А., Сидоров Д. Н., Деревянко И. В., Кузнецов А. А. Результаты диагностики и лечения острого пиелонефрита (ретроспективное исследование). *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2010;(2(26)):45–47.

References

1. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health.* 2008 Jun 27;8:221. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-221>

2. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):5–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>

3. Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV. Aging: a professional medical approach (national guidelines). Moscow: Eksmo. 2014, 320 p. (In Russ.).

4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

5. Tonelli M, Wiebe N, Guthrie B, James MT, Quan H, Fortin M, et al. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015 Oct;88(4):859–866. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.228>

6. Daudon M, Jungers P. Diabetes and nephrolithiasis. *Curr Diab Rep.* 2007 Dec;7(6):443–448. <https://doi.org/10.1007/s11892-007-0075-6>

7. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1853–1878. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2291>

8. Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP, Braun C, Hesse A, Alken P, et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int.* 2009;82(3):350–355. <https://doi.org/10.1159/000209371>

9. Prosyannikov MYu, Anohin NV, Golovanov SA, Kirpatovskiy VI, Sivkov AV, Konstantinova OV, et al. Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical link or a common pathogenetic mechanism? *Experimental and Clinical Urology.* 2018;(3):34–41. (In Russ.).

10. Nasybullina AA, Bulashova OV, Hazova EV, Gazizyanova VM, Malkova MI. Cardiorenal relationship: evolution of views. *Practical Medicine.* 2015;(3-2(88)):46–49. (In Russ.).

11. Golovanov SA, Sivkov AV, Anohin NV, Drozhzhcheva VV. Body-mass index and chemical composition of urinary stones. *Experimental and Clinical Urology.* 2015;(4):94–99. (In Russ.).

12. Perioperative management of patients with concomitant diseases. Edited by I. B. Zabolotskikh. Moscow: Practical Medicine, 2011. (In Russ.).

13. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Oct;31(10):517–573. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>
14. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Feb;27(2):92–137. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334c017>
15. Imanov BZh, Murkamilov IT, Sabirov IS, Sarybaev AS. Effect of renal dysfunction on the cardiovascular system. The possibilities of early diagnosis of the renal dysfunction. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(4):260–265. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265>
16. Lai S, Ciccariello M, Dimko M, Galani A, Lucci S, Cianci R, et al. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardioresenal Ultrasound Parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):654–662. <https://doi.org/10.1159/000447934>
17. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jan;26(1):62–74. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq647>
18. Lopatkin NA. *Urology guide.* Moscow: “Meditsina” Publ., 1998. (In Russ.).
19. Rational pharmacotherapy in neurology. Ed. by N. A. Mukhin, L. V. Kozlovskaya, E. M. Shilov. Moscow: Litterra. 2008, 639 p. (In Russ.).
20. Mazo EB, Vinnickij LI, Litvinov VA, Cherepakhina NE, Burdakova YuA, Elbeik T, et al. Chronic pyelonephritis: immunopathogenesis and clinicodiagnostic value of its specific features. *Therapeutic Archive.* 2007;79(1):85–89. (In Russ.).
21. Bazaev VV, Dutov VV, Urenkov SB, Mamedov EA, Romanov DV, Podoynitsyn AA. Bilateral acute purulent destructive pyelonephritis after retrograde ureteroscopy and lithotripsy. *Urology.* 2019;(5):114–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.114-118>
22. Kirilov AN, Chernetsova GS. Causes of nephrectomy in patients with acute purulent pyelonephritis. *Bulletin of Kyrgyz-Russian Slavic University.* 2016;16(3):42–43. (In Russ.).
23. Polyantsev AA, Sidorov DN, Derevyanko IV, Kuznetsov AA. Results of diagnosis and treatment of acute pyelonephritis (retrospective study). *Volgograd Scientific Medical Journal.* 2010;(2(26)):45–47. (In Russ.).

Информация об авторах:

Роюк Руслан Валерьевич ✉ – к.м.н., начальник урологического отделения филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>, SPIN: 5478-9593, AuthorID: 1001272

Яровой Сергей Константинович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>, SPIN: 2848-7750, AuthorID: 560224

Хромов Роман Александрович – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ», г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 2323-3947, AuthorID: 967147

Information about authors:

Ruslan V. Royuk ✉ – Cand. Sci. (Med.), head of the urological department of No. 1 N.N.Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital branch, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>, SPIN: 5478-9593, AuthorID: 1001272

Sergei K. Yarovoy – Dr. Sci. (Med.), professor, chief scientific officer, a physician and clinical pharmacologist N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation, physician-clinical pharmacologist City Clinical Hospital D. D. Pletnev of the Moscow city health Department, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>, SPIN: 2848-7750, AuthorID: 560224

Roman A. Khromov – Cand. Sci. (Med.), urologist City Clinical Hospital D. D. Pletnev of the Moscow city health Department, Moscow, Russian Federation. SPIN: 2323-3947, AuthorID: 967147

Вклад авторов:

Роюк Р. В. – сбор, анализ и интерпретация данных – 100 %, оперирующий хирург представленных клинических случаев – 70 %, написание статьи – 50 %, статистическая обработка материала – 60 %; техническое редактирование – 100 %, оформление библиографии – 100 %;

Яровой С. К. – написание статьи – 30 %, статистическая обработка материала – 40 %; научное редактирование – 100 %;

Хромов Р. А. – оперирующий хирург представленных клинических случаев – 30 %, написание статьи – 20 %.

Authors contribution:

Royuk R. V. – data collection, analysis and interpretation – 100 %, operating surgeon of the presented clinical cases 70 %, writing of article – 50 %, statistical processing of the material 60 %, technical editing – 100 %, bibliography design – 100 %;

Yarovoy S. K. – writing of article – 30 %, statistical processing 40 % of the material, scientific editing – 100 %;

Khromov R. A. – operating surgeon of the presented clinical cases – 30 %, writing the 30 % of the article.



ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРФУЗИЯ ПЕЧЕНИ МЕЛФАЛАНом В ЛЕЧЕНИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗ ПЕЧЕНИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

А. Д. Каприн^{1,2,5}, С. А. Иванов³, В. М. Унгурян^{4✉}, Л. О. Петров³, Е. А. Круглов⁴,
Ю. А. Побединцева⁴, Е. В. Филимонов⁴, А. Г. Исаева³

1. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
 2. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
 3. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
 4. Костромской онкологический диспансер, г. Кострома, Российская Федерация
 5. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
- ✉ unguryanvm@gmail.com

Резюме

Увеальная меланома относится к редким злокачественным новообразованиям, при этом биологическая особенность этой опухоли обуславливает высокую частоту отдаленного метастазирования, которая достигает – 60 %. Наиболее часто метастазы увеальной меланомы локализуются в печени и носят изолированный характер. При этом несмотря на достижения современной лекарственной терапии, результаты лечения данной категории пациентов остаются неудовлетворительными. Среди регионарных методов лечения метастатической увеальной меланомы наиболее эффективным считается хирургическое лечение. Медиана выживаемости в группе радикально прооперированных (R0) составляет 27 мес. В настоящее время, в подавляющем большинстве случаев, хирургическое лечение невозможно ввиду множественного билобарного метастазирования и запущенности онкологического процесса. Медиана продолжительности жизни пациентов при метастазах в печень составляет лишь 9 мес. Перспективным методом регионарного лечения неоперабельной метастатической увеальной меланомы является метод изолированной химиоперфузии печени. Мультидисциплинарным коллективом НМИЦ «Радиологии» и Костромского онкологического диспансера впервые в России представлен клинический случай лечения больной с изолированными нерезектабельными метастазами печени увеальной меланомой с применением инновационного метода – изолированной высокодозной химиогипертермической перфузии печени Мелфаланом. В статье подробно описана методика выполнения процедуры, оценены непосредственные (зафиксирован частичный ответ через 1 месяц после выполнения процедуры) и отдаленные результаты применения методики (констатирована стабилизация состояния на фоне иммунотерапии через 9 мес. после операции). На основании представленного клинического наблюдения целесообразно применение изолированной химиоперфузии печени Мелфаланом этой категории пациентов. Однако, несмотря на обнадеживающие непосредственные результаты, требуется накопление клинического опыта с целью его дальнейшей оценки в рамках клинических исследований.

Ключевые слова:

увеальная меланома, изолированная химиоперфузия печени, регионарная химиотерапия, нерезектабельные метастазы печени, мелфалан

Для корреспонденции:

Унгурян Владимир Михайлович – к.м.н., главный врач ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация.
Адрес: 156005, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19
E-mail: unguryanvm@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>
SPIN: 7319-5814, AuthorID: 847582

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Каприн А. Д., Иванов С. А., Унгурян В. М., Петров Л. О., Круглов Е. А., Побединцева Ю. А., Филимонов Е. В., Исаева А. Г. Изолированная химиогипертермическая перфузия печени Мелфаланом в лечении нерезектабельных метастаз печени увеальной меланомой. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 80–86. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-8>.

Статья поступила в редакцию 15.09.2021; одобрена после рецензирования 18.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Каприн А. Д., Иванов С. А., Унгурян В. М., Петров Л. О., Круглов Е. А., Побединцева Ю. А., Филимонов Е. В., Исаева А. Г., 2021

ISOLATED CHEMOHYPERThERMAL PERFUSION OF THE LIVER WITH MELPHALAN IN THE TREATMENT OF UNRESECTABLE LIVER METASTASES WITH UVEAL MELANOMA

A. D. Kaprin^{1,2,5}, S. A. Ivanov³, V. M. Unguryan^{4✉}, L. O. Petrov³, E. A. Kruglov⁴, Yu. A. Pobedintseva⁴, E. V. Filimonov⁴, A. G. Isaeva³

1. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
 2. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
 3. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation
 4. Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation
 5. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
- ✉ unguryanvm@gmail.com

Abstract

Uveal melanoma belongs to rare malignant neoplasms, and the biological peculiarity of this tumor determines the high rate of distant metastasis, which reaches 60 %. Most frequently, uveal melanoma metastases are localized in the liver and have an isolated character. At the same time, despite the achievements of modern drug therapy, the treatment results of this category of patients remain unsatisfactory. Among the regional methods of treatment of metastatic uveal melanoma, surgical treatment is considered to be the most effective. Median survival rate in the group of radically operated patients (R0) is 27 months. At present, in the vast majority of cases, surgical treatment is impossible because of multiple bilobar metastasis and advanced cancer process. Median life expectancy of patients with liver metastases is only 9 months. A promising method of regional treatment of inoperable metastatic uveal melanoma is isolated liver chemoperfusion. Multidisciplinary team of Radiology Scientific Research Center and Kostroma Oncologic Dispensary for the first time in Russia presents a clinical case of a patient with isolated inoperable uveal melanoma liver metastases using an innovative method – isolated high-dose chemo hyperthermic liver perfusion with melphalan. The article describes in detail the method of the procedure, estimates immediate (partial response in 1 month after the procedure) and long-term results of the method (stabilization of the condition against the background of immunotherapy in 9 months after surgery). Based on the presented clinical observation, isolated liver chemoperfusion with melphalan for this category of patients is reasonable. However, despite the encouraging immediate results, clinical experience needs to be accumulated in order to be further evaluated in clinical trials.

Keywords:

uveal melanoma, isolated liver chemoperfusion, regional chemotherapy, unresectable liver metastases, melphalan

For correspondence:

Vladimir M. Unguryan – Cand. Sci. (Med.), chief physician Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation.
Address: 19 Nizhnaya Debrya str., Kostroma, 156005, Russian Federation
E-mail: unguryanvm@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>
SPIN: 7319-5814, AuthorID: 847582

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kaprin A. D., Ivanov S. A., Unguryan V. M., Petrov L. O., Kruglov E. A., Pobedintseva Yu. A., Filimonov E. V., Isaeva A. G. Isolated chemohyperthermal perfusion of the liver with melphalan in the treatment of unresectable liver metastases with uveal melanoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 80-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-8>.

The article was submitted 15.09.2021; approved after reviewing 18.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

Уvealная меланома составляет 36 % от всех регистрируемых случаев меланомы, у 30–60 % пациентов с увеальной меланомой диагностируют метастазы в печени, что является неблагоприятным фактором прогноза [1-3]. Выживаемость данной группы пациентов после обнаружения метастазов печени редко превышает 12 мес. [4].

Высокая частота метастазирования, сопряженная с лекарственной резистентностью больных увеальной меланомой, заставляет искать новые методы лечения данной категории пациентов. Одним из способов воздействия на опухоль при метастатическом поражении печени является региональная химиотерапия, которая позволяет ограничить системную токсичность одновременно увеличивая концентрацию цитостатического препарата в опухоли и, таким образом, может играть важную роль в лечении больных с нерезектабельными опухолями печени.

По механизму введения агента региональную химиотерапию печени разделяют на инфузию и перфузию. В первом случае химиопрепарат вводится в один из сосудов кровоснабжающих печень и далее попадает в системное русло, что ограничивает максимально применимую дозу. При проведении химиоперфузии производится сосудистая изоляция печени и кровоснабжение осуществляется по замкнутому контуру. Химиопрепарат не попадает в системное русло и таким образом возможно применение более высоких, чем при химиоинфузии доз цитостатиков.

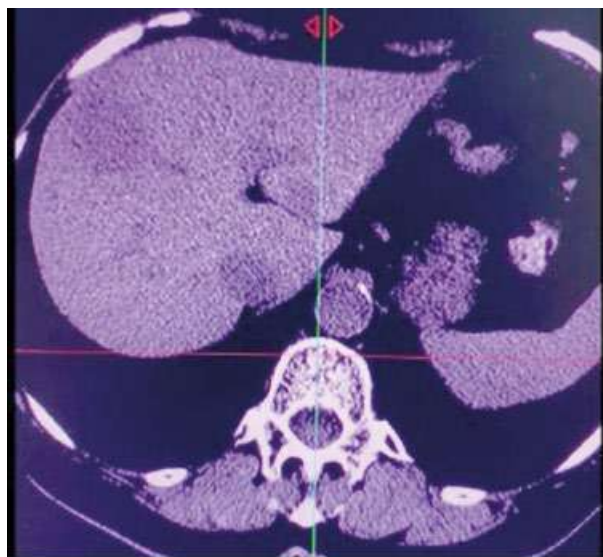


Рис. 1. Компьютерная томография живота до операции.

Fig. 1. Abdominal computed tomography preceding the surgical procedure.

Данные методы имеют важные преимущества при лечении метастазов печени, которые заключаются в более точном воздействии на опухоль, как на макро- так и на микроскопическом уровне.

Изолированная химиоперфузия печени является перспективным методом, применение которого может улучшить результаты лечения. Ввиду высокой ресурсоемкости процедуры до настоящего времени эта методика не получила широкого распространения на территории нашей страны.

Описание клинического случая

Пациентка Ц., 70 лет, ECOG – 0, обратилась в консультативную поликлинику Костромского онкологического диспансера с жалобами на слабость, снижение массы тела на 5 кг в течении последних 3-х мес. Из анамнеза известно, что 15 лет назад была произведена энуклеация правого глаза по поводу увеальной меланомы. Выполнена компьютерная томография (КТ) органов живота с внутривенным болюсным контрастированием, при которой выявлены множественные билобарные образования печени (рис. 1). Далее была осуществлена трепан-биопсия печени под УЗИ навигацией. Гистологическое заключение: метастатическая меланома. После проведения комплексного обследования (МРТ головы, позитронная эмиссионная компьютерная томография с ^{18}F фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с ФДГ)) установлен диагноз: увеальная меланома $\text{pT}_2\text{N}_0\text{M}_0\text{G}_2$. Состояние после энуклеации правого глаза. Прогрессирование заболевания – изолированное множественное билобарное метастатическое поражение печени.

Клиническая ситуация обсуждена на расширенном междисциплинарном консилиуме с участием ведущих сотрудников ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, где, принимая во внимание клиническую ситуацию, отсутствие экстрапеченочного метастазирования, удовлетворительный функциональный статус пациентки, учитывая международные клинические рекомендации, совместный консилиум рекомендовал проведение изолированной химиогипертермической перфузии печени препаратом Мелфалан. Получено письменное информированное добровольное согласие пациентки на проведение рекомендованного консилиумом лечения.

Согласно решению консилиума, в июле 2020 г. пациентке была успешно выполнена изолированная химиогипертермическая перфузия печени препаратом Мелфалан. Принимая во внимание новизну методики и отсутствие опыта широкого применения данной операции в российских онкологических центрах, ниже приводим подробное описание технологии.

Ссылка на видеоролик с демонстрацией процедуры: <https://disk.yandex.ru/i/E9rtFZloY2V4dA>

После введения пациента в комбинированную ингаляционную анестезию внутривенно вводят гепарин из расчета 100 Ед/кг, пунктируют чрескожно в яремную вену устанавливая канюлю – 18Fr, в бедренную вену канюлю – 22Fr. Затем выполняют лапаротомию, холецистэктомию, мобилизуют печень и ретропеченочный отдел нижней полой вены от забрюшинного пространства и диафрагмы (при этом пересекаются все притоки этого отдела нижней полой вены за исключением печеночных вен), разрабатывают пространство в области кавальных ворот печени, выполняют правостороннюю медиальную висцеральную ротацию, проводят диссекцию структур печечно-двенадцатиперстной связки до слияния селезеночной вены с верхней брыжеечной веной и ответвления правой желудочно-сальниковой артерии от гастродуоденальной артерии; На мобилизованный участок воротной вены накладывают кисетный шов нитью 5–0, в центре шва канюлируют вену в каудальном направлении канюлей 10Fr. Канюли в бедренной, воротной и подключичной вене объединяются магистральями в замкнутый шунтирующий печень каво-порто-кавальный контур с подачей венозной крови через кардиотом и роликовый или центрифужный насос в яремную вену. При запуске контура имеется гемодинамический ответ, который требует нескольких минут на стабилизацию пациента.

Затем рассекают переднюю стенку гастродуоденальной артерии, при наличии ретроградного кровотока дистальный конец гастродуоденальной артерии перевязывают, в артериотомическое отверстие устанавливают канюлю 6Fr с фиксацией ее к артерии. На ретропеченочный отдел нижней полой вены каудальнее печеночных вен на 2 см накладывают кисетный шов нитью 5–0, в центре шва канюлируют вену в направлении тока крови канюлей 18Fr. Канюли в

гастродуоденальной артерии, и нижней полой венах объединяются магистральями в замкнутый перфузионный контур с забором крови из ретропеченочного отдела нижней полой вены через кардиотом, оксигенатор и теплообменник, при помощи роликовых или центрифужных насосов в канюлю гастродуоденальной артерии. При запуске перфузионного контура имеется гемодинамический ответ, который

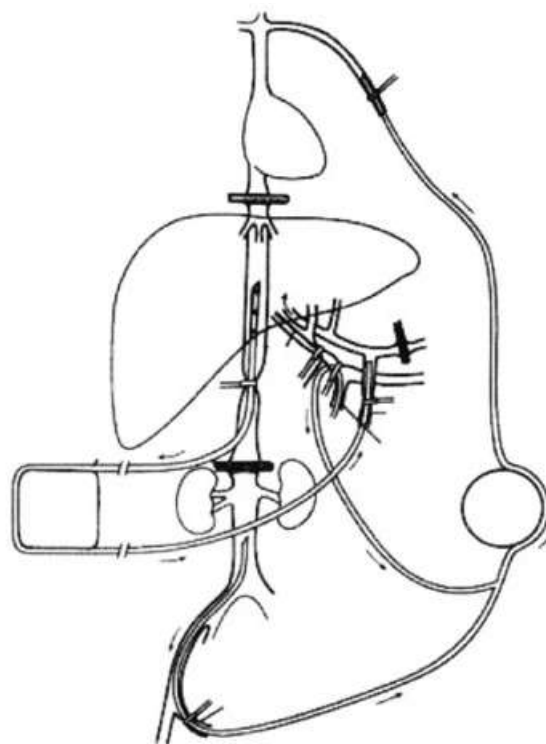


Рис. 2. Схема канюляции и сформированных временных контуров искусственного кровообращения при выполнении изолированной химиоперфузии печени.

Fig. 2. Schematic presentation of cannulation and formed temporary contours of artificial blood circulation during isolated liver chemoperfusion.

Таблица 1. Непосредственные результаты изолированной химиоперфузии печени Мелфаланом
Table 1. Immediate results of isolated chemoperfusion of the liver with Melfalan

Параметр / Parameter	Значение / Value
Длительность операции / Surgical procedure duration	245 мин / 245 min
Интраоперационная кровопотеря / Intra-operative blood losses	750 мл / 750 ml
Длительность нахождения в реанимации / Staying duration in the ICU	3 дня / 3 days
Сроки госпитализации / Hospitalization period	13 дней / 13 days
Максимальный подъем АЛТ / Maximal ALT elevation	240 ммоль/л / 240 mmol/dL
Минимальный показатель нейтрофилов / Minimal neutrophil count	1,1 × 10 ⁹ /л / 1,1 × 10 ⁹ /L
Почечная дисфункция / Renal dysfunction	Отсутствовала / Absent

требует нескольких минут на стабилизацию пациента. Перед добавлением в перфузат химиопрепарата выполняют сосудистую изоляцию печени: 1) на нижнюю полую вену поддиафрагмально над печеночными венами; 2) тотчас краниальнее почечных вен; 3) на общую печеночную артерию, 4) на воротную вену тотчас проксимальней канюли накладывают сосудистые зажимы (рис. 1). Перфузию производят с объемной скоростью около 600–1500 мл в минуту по сформированному перфузионному контуру раствором, состоящим из 300 мл эритроцитарной массы, 700 мл физиологического раствора хлорида натрия и цитостатика, включающего Мелфалан 2 мг на 1 кг массы тела; в условиях гипероксии и гипертермии при температуре 40 градусов Цельсия. При этом давление в артериальной магистрали поддерживается на уровне 110–200 мм.рт.ст. Для поддержки гипокоагуляции используют гепарин с контролем уровня АСТ 350–400 сек. Длительность изолированной перфузии печени составила – 60 мин.

После проведения изолированной перфузии печень отмывается от химиоперфузата изотоническим раствором кристаллоидов 1500 мл и 500 мл коллоидов в течение 5 мин. Канюли перфузионного контура удалены, ушиты места канюляции сосудов, сняты изолирующие зажимы. Канюли шунтирующего контура удаляют и ушивают места канюляции сосудов. Гепарин нейтрализуют раствором протамина сульфата из расчета 1,5 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ гепарина одновременно с контролем времени свертываемости крови, который удерживается в диапазоне 100–200 сек. После дренирования брюшной полости послойно ушивают лапаротомную рану.

После операции пациентка находилась под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 3-х суток. На четвертые сутки переведена в хирургическое отделение.

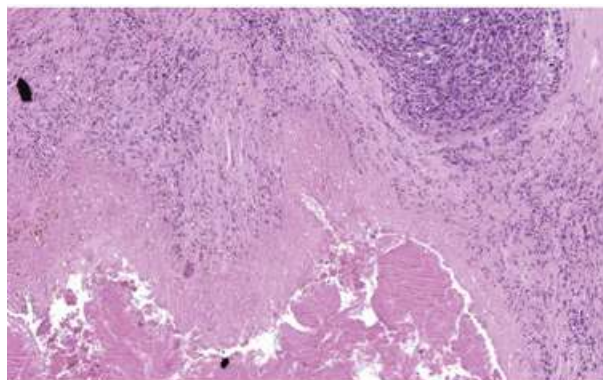


Рис. 3. Участок опухолевой ткани с некрозом. Окраска H&E × 50.

Fig. 3. Necrotic tumor tissue. H&E staining, × 50.

Послеоперационный период протекал без осложнений, по данным лабораторных тестов отмечалась элевация печеночных трансаминаз, признаки снижения функции почек отсутствовали. Сводные результаты лечения представлены в таблице 1.

С целью контроля лечебного патоморфоза на 10-е сутки после вмешательства была выполнена трепан-биопсия образований печени. По данным гистологического исследования выявлены признаки частичного лечебного патоморфоза с очагами некрозов (рис. 3).

Через 1 мес. после выписки выполнена КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. (рис. 4). Констатировано уменьшение таргетных очагов на 35 %, что соответствует частичному ответу на полученное лечение по критериям RECIST.

На момент сдачи статьи в редакцию пациентка жива, находится в процессе таргетной терапии препаратом Пембролизумаб, по данным ПЭТ/КТ контроля от июля 2021 г. отмечена стабилизация процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В период между 1994 и 1999 гг. были проведены одни из первых исследований в отношении эффективности изолированной химиоперфузии печени при неоперабельных метастазах глазной меланомы. В работе Alexander et al. (2003), где применялся Мелфалан в монорежиме были проанализированы 29 пациентов с метастазами увеальной меланомы в печень. Общий уровень ответа составил 62 % из которых 10 % были полными. Медиана выживаемости составила – 12 мес., а общая выживаемость – 12,1

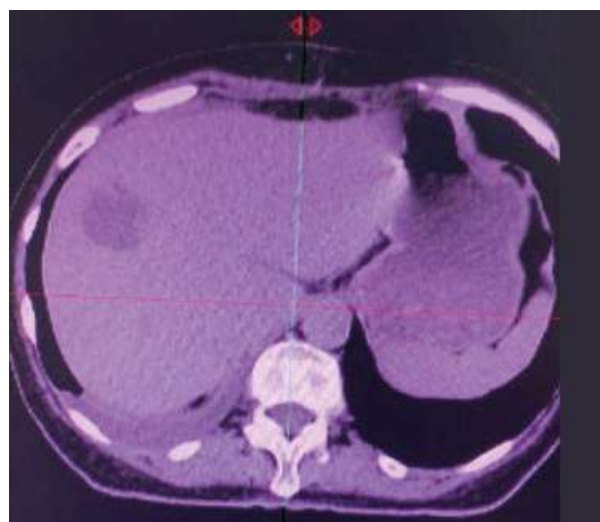


Рис. 4. Компьютерная томография брюшной полости через 1 мес. после операции.

Fig. 4. Abdominal computed tomography in 1 month after surgical procedure.

мес. При этом не было ни одного случая смерти, связанного с лечением. Самым частым осложнением являлось токсическое поражение печени, которое наблюдалась в 65 % случаев. При детальном анализе установили, что уровень лактатдегидрогеназы является независимым прогностическим фактором для выживания таких пациентов [4].

В исследовании Noter et al., где изолированную химиоперфузию печени применяли для лечения метастазов печени меланомой глаза с использованием фиксированной дозы Мелфалана (200 мг), были получены аналогичные результаты: общий уровень ответа составил 50 % (все частичные), медиана выживаемости – 6,7 мес., общая выживаемость – 9,9 мес. [5]. Последующие результаты этого центра, который включали 19 пациентов с метастазами меланомы глаза, перенесших изолированную химиоперфузию печени показал уровень ответа – 33%, медиану выживаемости – 8,2 мес., а общую выживаемость – 10 мес. [6].

На основании проведенных выше исследований, общая частота ответа метастатического поражения печени меланомой глаза при проведении изолированной химиоперфузии печени составляет более 50 %. Данные результаты превосходят, результаты при системном лечении и сопоставимы с другими видами региональной химиотерапии [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изолированная гипертермическая химиоперфузия печени Мелфаланом является безопасным методом регионарной химиотерапии, выполнение которого целесообразно у больных с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени увеальной меланомы. Несмотря на обнадеживающие непосредственные результаты, требуется оценка этого метода лечения в рамках клинических исследований.

Список источников

1. Cohen VML, Carter MJ, Kemeny A, Radatz M, Rennie IG. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Aug;81(4):383–388. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2003.00101.x>
2. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Nov;44(11):4651–4659. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0538>
3. McLaughlin CC, Wu X-C, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005 Mar 1;103(5):1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
4. Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2003 Dec 15;9(17):6343–6349.
5. Noter SL, Rothbarth J, Pijl MEJ, Keunen JEE, Hartgrink HH, Tijl FGJ, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of uveal melanoma metastases confined to the liver. *Melanoma Res*. 2004 Feb;14(1):67–72. <https://doi.org/10.1097/00008390-200402000-00011>
6. Van Iersel LBJ, Gelderblom H, Vahrmeijer AL, van Persijn van Meerten EL, Tijl FGJ, Putter H, et al. Isolated hepatic melphalan perfusion of colorectal liver metastases: outcome and prognostic factors in 154 patients. *Ann Oncol*. 2008 Jun;19(6):1127–1134. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn032>
7. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009 Feb;23(1):131–137.

References

1. Cohen VML, Carter MJ, Kemeny A, Radatz M, Rennie IG. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Aug;81(4):383–388. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2003.00101.x>
2. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Nov;44(11):4651–4659. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0538>
3. McLaughlin CC, Wu X-C, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005 Mar 1;103(5):1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
4. Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2003 Dec 15;9(17):6343–6349.
5. Noter SL, Rothbarth J, Pijl MEJ, Keunen JEE, Hartgrink HH, Tijl FGJ, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of uveal melanoma metastases confined to the liver. *Melanoma Res*. 2004 Feb;14(1):67–72. <https://doi.org/10.1097/00008390-200402000-00011>
6. Van Iersel LBJ, Gelderblom H, Vahrmeijer AL, van Persijn van Meerten EL, Tijl FGJ, Putter H, et al. Isolated hepatic melphalan perfusion of colorectal liver metastases: outcome and prognostic factors in 154 patients. *Ann Oncol*. 2008 Jun;19(6):1127–1134. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn032>

7. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009 Feb;23(1):131–137.

Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация, директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759–8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445–2014, Scopus Author ID: 6602709853

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264–5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221–2017, Scopus Author ID: 16070399200

Унгурян Владимир Михайлович – к.м.н., главный врач ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>, SPIN: 7319–5814, AuthorID: 847582

Петров Леонид Олегович – к.м.н., доцент, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. SPIN: 4559–3613, AuthorID: 665865

Круглов Егор Александрович – заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1 ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>, SPIN: 1357–3009, AuthorID: 834074

Побединцева Юлия Анатольевна – заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-6829>

Филимонов Евгений Валентинович – заведующий отделением анестезиологии и реанимации ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация. SPIN: 6996–3710, AuthorID: 1030356

Исаева Аиша Гасановна – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121–6391, AuthorID: 945036

Information about authors:

Andrey D. Kaprin – academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, honored doctor of the Russian Federation, corr. member of the RAE, general director National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation, director at the P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, head of the department of urology and operative Nephrology with the course of oncology of the faculty of medicine Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759–8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445–2014, Scopus Author ID: 6602709853

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation, general manager National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264–5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221–2017, Scopus Author ID: 16070399200

Vladimir M. Unguryan – Cand. Sci. (Med.), chief physician Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>, SPIN: 7319–5814, AuthorID: 847582

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical treatment of abdominal diseases A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. SPIN: 4559–3613, AuthorID: 665865

Egor A. Kruglov – head of the oncological Department of surgical management methods No. 1 Kostroma cancer clinic, Kostroma, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>, SPIN: 1357–3009, AuthorID: 834074

Yulia A. Pobedintseva – Deputy chief physician of anesthesiology and reanimation Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1517-6829>

Evgenii V. Filimonov – head of the anesthesiology and reanimation department Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russian Federation. SPIN: 6996–3710, AuthorID: 1030356

Aisha G. Isaeva – Cand. Sci. (Med.), research fellow at the Department of Radiation and Surgical Management of Abdominal Diseases A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121–6391, AuthorID: 945036

Вклад авторов:

Каприн А. Д. – концепция и дизайн исследования;

Иванов С. А. – концепция и дизайн исследования;

Унгурян В. М. – участие в оперативном лечении, написание и коррекция текста статьи, литературная справка;

Петров Л. О. – участие в оперативном лечении, научное редактирование;

Круглов Е. А. – участие в оперативном лечении, литературная справка;

Побединцева Ю. А. – участие в лечении, консультации по интенсивной терапии;

Филимонов Е. В. – участие в лечении, консультации по интенсивной терапии;

Исаева А. Г. – написание текста, подготовка статьи.

Authors contribution:

Kaprin A. D. – study concept and design;

Ivanov S. A. – study concept and design;

Unguryan V. M. – participation in surgical treatment, writing and correction of the text of the article, literature references;

Petrov L. O. – participation in surgical management, scientific editing;

Kruglov E. A. – participation in surgical management, scientific editing;

Pobedintseva Yu. A. – participation in treatment, intensive care consultations;

Filimonov E. V. – participation in treatment, intensive care consultations;

Isaeva A. G. – writing the text, preparing the article.



РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНОЙ С СОЛИТАРНОЙ ФИБРОЗНОЙ ОПУХОЛЮ ПЕЧЕНИ И ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМой ПРЯМОЙ КИШКИ

С. А. Шинкарев^{1,2}, М. Н. Ландо¹, В. Н. Брыкин¹✉, Р. В. Жинкин¹,
О. Е. Пестряков¹, Д. А. Одегов¹

1. Липецкий областной онкологический диспансер, г. Липецк, Российская Федерация

2. Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация

✉ brykin-lood@yandex.ru

Резюме

Солидарные фиброзные опухоли (СФО) являются редкими веретенноклеточными мезенхимальными новообразованиями предположительно фибробластического происхождения с неопределенным потенциалом злокачественности и редким метастазированием. Наиболее частая их локализация в плевре, где они впервые и были описаны. В печени солитарная фиброзная опухоль встречается крайне редко. Клиническая картина СФО неспецифична и не обусловлена анатомическим расположением опухоли и ее размером.

В большинстве случаев эти опухоли доброкачественные. Однако ряд из них могут иметь признаки злокачественности: агрессивное течение с возможным местным рецидивом и отдаленным метастазированием.

Основным методом лечения солитарной фиброзной опухоли печени (так же как и СФО другой локализации) при ее резектабельности является операция. Радикальное удаление опухоли в большинстве случаев приводит к выздоровлению. В последующем, оперированные пациенты должны быть подвергнуты строгому динамическому наблюдению с регулярностью как при злокачественных новообразованиях (ЗНО).

Необходимость химиотерапии и лучевой терапии в лечении солитарной фиброзной опухоли печени в клинических рекомендациях на сегодняшний день не определена. Имеются единичные сообщения об использовании химио или лучевой терапии для лечения случаев, когда резекция опухоли нерадикальная или имеются признаки злокачественного новообразования.

В литературе неоднократно встречаются сообщения о сочетании солитарной фиброзной опухоли какой-либо локализации с злокачественными новообразованиями других органов у этих же пациентов.

В данной работе мы приводим клинический случай солитарной фиброзной опухоли печени и высокодифференцированной аденокарциномой прямой кишки у женщины шестидесяти четырех лет. Больной была выполнена резекция первого сегмента левой доли печени. Через полтора месяца – трансанальное иссечение ворсинчатой опухоли прямой кишки. При патогистологическом иммуногистохимическом исследовании опухоли печени была выявлена злокачественная солитарная фиброзная опухоль. При исследовании ворсинчатой опухоли прямой кишки – высокодифференцированная аденокарцинома с глубиной инвазии подслизистого слоя стенки кишки до 1/3 (T1sm1 по Kikuchi).

При динамическом наблюдении на протяжении двадцати пяти месяцев после операции у пациентки признаков рецидива опухолей и метастазирования нет.

Ключевые слова:

злокачественная солитарная фиброзная опухоль, иммуногистохимическое исследование, печень, аденокарцинома, прямая кишка

Для корреспонденции:

Брыкин Виталий Николаевич – врач-онколог ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация.

Адрес: 398005, Российская Федерация, г. Липецк, ул. Адмирала Макарова, Владение 1е

Email: brykin-lood@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9958-1965>

SPIN: 4631-0671, AuthorID: 1103794

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Шинкарев С. А., Ландо М. Н., Брыкин В. Н., Жинкин Р. В., Пестряков О. Е., Одегов Д. А. Редкое наблюдение больной с солитарной фиброзной опухолью печени и высокодифференцированной аденокарциномой прямой кишки. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 87-95.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-9>.

Статья поступила в редакцию 16.03.2021; одобрена после рецензирования 30.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Шинкарев С. А., Ландо М. Н., Брыкин В. Н., Жинкин Р. В., Пестряков О. Е., Одегов Д. А., 2021

A RARE CASE OF SOLITARY FIBROUS TUMOR OF THE LIVER AND HIGHLY DIFFERENTIATED RECTAL ADENOCARCINOMA

S. A. Shinkarev^{1,2}, M. N. Lando¹, V. N. Brykin^{1✉}, R. V. Zhinkin¹, O. E. Pestryakov¹, D. A. Odegov¹

1. Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation

2. Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

✉ brykin-lood@yandex.ru

Abstract

Solitary fibrous tumors (SFT) are rare spindle cell mesenchymal neoplasms of presumably fibroblastic origin with undefined malignancy potential and rare metastasis. Their most frequent localization is in the pleura, where they have been first described. The incidence of solitary fibrous tumors localized in liver is extremely low. The clinical picture of SFT is nonspecific and is not due to the anatomical location of the tumor and its size.

In the majority of cases these tumors are benign. However, a number of them still may have signs of malignancy: an aggressive course with possible local recurrence and distant metastasis. The main method of treatment of hepatic solitary fibrous tumor (as well as SFT of other localization) with its resectability is surgery. Radical removal of the tumor in the majority of cases leads to recovery. Subsequently, the operated patients should be subjected to strict dynamic observation with regularity as in malignant neoplasms (MN).

The importance for chemotherapy and radiation therapy in the treatment of hepatic solitary fibrous tumor has not been determined in clinical guidelines to date.

There are isolated reports of the use of chemotherapy or radiation therapy for the treatment of cases when tumor resection is not radical or there are signs of malignant neoplasm.

In literature, there are numerous reports of a combination of a solitary fibrous tumor of any localization with malignant neoplasms of other organs in the same patients.

In this report, we represent a clinical case of a 64-year-old woman, who had a solitary fibrous tumor of the liver and highly differentiated rectal adenocarcinoma. The patient underwent resection of the first segment of the left lobe of the liver. After a month and a half, transanal excision of the villous tumor of the rectum. The pathologic and immunohistochemical examination of the liver tumor revealed a malignant solitary fibrous tumor. After researching villous tumor of the rectum – a highly differentiated adenocarcinoma with a depth of invasion of the submucous layer of the intestinal wall up to 1/3 (T1sm1 according to Kikuchi). During dynamic observation for twenty-five months after the operation, the patient has no signs of tumor recurrence and metastasis.

Keywords:

malignant solitary fibrous tumor, Immunohistochemical study, liver, adenocarcinoma, rectum

For correspondence:

Vitaly N. Brykin – MD, oncologist at the Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation.

Address: Property 1 Ardmiral Makarov's str., Lipetsk 398005, Russian Federation

E-mail: brykin-lood@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9958-1965>

SPIN: 4631-0671, AuthorID: 1103794

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Shinkarev S. A., Lando M. N., Brykin V. N., Zhinkin R. V., Pestryakov O. E., Odegov D. A. A rare case of solitary fibrous tumor of the liver and highly differentiated rectal adenocarcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 87-95. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-9>.

The article was submitted 16.03.2021; approved after reviewing 30.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Солитарные фиброзные опухоли (СФО) являются редкими (2,8 на 100 000 населения) [1] веретеноклеточными мезенхимальными новообразованиями предположительно фибробластического происхождения с неопределенным потенциалом злокачественности и редким метастазированием [2].

СФО была впервые описана в 1931 г. австрийскими патологами Klemperer и Rabin, как *отдельная мезотелиальная опухоль, возникающая из плевры* [3]. Но позднее разными авторами были отмечены случаи поражения других экстрасерозных участков органов, и доказано мезенхимальное, а не мезотелиальное происхождение опухоли.

Помимо плевры СФО выявляются в подкожных и глубоких мягких тканях конечностей, в области головы и шеи (включая гортань, гортаноглотку, парафарингеальное пространство), языке, орбите, околоносовых пазухах и полости носа, мозговых оболочках, грудной стенке, средостении, перикарде, брюшине, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, печени и мочеполовой системе [2; 4].

Экстраплевральные СФО наблюдаются у людей в возрасте от 16 до 87 лет (средний возраст пациентов составляет 57 лет), и встречаются чаще у женщин, чем у мужчин (1,4: 1). [4; 5]

В печени СФО локализуется крайне редко. В англоязычной литературе сообщается о 85 случаях СФО печени [6]. Бехарано и его коллеги сообщают о 51 случае поражения печени [7]. Патра и его коллеги сообщили об одном случае [8].

Основным методом лечения СФО печени при ее резектабельности является операция. Радикальное удаление опухоли в большинстве случаев приводит к выздоровлению. За оперированными больными необходимо последующее динамическое наблюдение.

Сообщаемых данных о возможных преимуществах адъювантной радио- и/или химиотерапии у этих пациентов недостаточно, чтобы сделать достоверные выводы о необходимости и эффективности их применения. Поскольку СФО печени часто представляет собой доброкачественное новообразование, послеоперационная химиотерапия или лучевая терапия не требуются и применяются только при нерадикальной резекции. Единого мнения о характере применяемой в данных ситуациях лекарственной терапии и пути введения препаратов нет [4; 9; 10].

Существует очень мало литературы по использованию радио- и химиотерапии, а ее эффективность в долгосрочной перспективе неизвестна из-за скудного опыта использования этих подходов [5]. Эль-Хули и др. [11] описывает случай СФО печени, который лечили тремя сеансами трансартериальной химио-

эмболизации по поводу неоперабельного поражения. Они описывают благоприятный исход на основе увеличения внутриопухолевого некроза и стабилизации размера опухоли по данным последовательных МРТ-сканирований. Beyer et al. [12] описывает случай, когда СФО изначально считался десмоидной опухолью, и пациенту проводилась заместительная гормональная терапия. Feng et al. [13] представляет серию случаев, в которых один пациент проходил адъювантную химиотерапию (митомицин) из-за обширной инфильтрации опухолью печени нескольких сосудистых структур, а другой пациент получал чрескожную микроволновую абляцию и чрескожную инъекцию этанола для местного рецидива, но безуспешно, поскольку были обнаружены новые очаги поражения через 6 мес. наблюдения. Maccio et al. [14] сообщает о серии случаев, когда два пациента безуспешно прошли химиотерапию по поводу СФО печени с метастатическим распространением в легкие, поскольку оба пациента умерли в течение 5 мес.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) остается наиболее важным инструментом для окончательной диагностики СФО, которые показывают стабильную экспрессию CD34 с вариабельной экспрессией CD99 и Vcl-2. ИГХ оказывает огромную помощь в дифференциальной диагностике СФО от других образований, таких как лейомиома (SMA-положительная, CD34-отрицательная), воспалительная псевдо-опухоль (SMA-положительная, vimentin-положительная и CD34-отрицательная), фибросаркома (CD34-отрицательная) и гастроинтестинальная стромальная опухоль (CD117 и CD34 положительны) [15].

Представляем редкое клиническое наблюдение СФО печени у 64-летней женщины.

Описание клинического случая

Больная Т., 64 лет, обратилась в ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер» 02.11.18 г. с диагнозом: опухоль левой доли печени 1Акл. гр.

В анамнезе: в августе 2018 г. обследована по поводу гипертермии. Подъем температуры тела до 38 °С в течение четырех дней.

По данным УЗИ ОБП 10.10.18 г. – признаки образования брюшной полости.

На колоноскопии 16.11.18 г. выявлена стекая аденума печёночного изгиба ободочной кишки, ворсинчатая опухоль прямой кишки.

Заключение гистологического исследования ворсинчатой опухоли прямой кишки № 2626 от 25.11.18 г. – тубуло-ворсинчатая аденума толстой кишки с выраженной дисплазией железистого эпителия.

МРТ ОБП с в/в контрастированием (Гадопентетовая кислота – 10,0 мл) 15.11.18 г. – МР-картина объёмного образования по нижнему контуру левой доли печени

(размерами 5,0 x 7,2 x 5,8 см), с четким контуром, неоднородной структурой, изо-, гиперинтенсивное в T2 и STIR, преимущественно гипоинтенсивное в T1 (рис. 1).

МРТ органов малого таза 15.11.2018 г. – картина объемного образования в проекции прямой кишки.

Фиброгастродуоденоскопия + эндоскопическое ультразвуковое сканирование 13.12.2018 г. – патологии желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено.

РКТ ОГК 23.01.2019 г. – без патологии.

УЗИ ОБП 17.01.2019 г. признаки диффузных изменений в печени, хронического панкреатита, опухоли брюшной полости.

18.01.2019 г. пациентке выполнена диагностическая видеолапароскопия, на которой выявлена опухоль, визуализирующаяся через салниковую сумку. Грани-

цами образования являлись каудально – малая кривизна желудка, краниально – второй и третий сегмент левой доли печени. Дорзальная граница не визуализировалась. Вентральная – передняя брюшная стенка.

21.01.2019 г. мультидисциплинарный консилиум. Диагноз: опухоль первого сегмента печени. Первым этапом лечения показана резекция печени.

23.01.2019 г. выполнена резекция первого сегмента левой доли печени (рис. 2, 3).

Макроскопически опухоль солидной структуры на разрезе, размерами 12,0 x 6,0 см, бело-розового цвета (рис. 4).

Заключение гистологического исследования № 937 от 29.01.2019 г. – разрастания злокачественной мезенхимальной опухоли, морфологическая картина которой наиболее соответствует фиброзной опухоли. Граница резекции – ткань печени обычного строения (рис. 5).

Заключение ИГХ исследования № 937(3)-19 от 13.02.2019 г. – злокачественная солитарная фиброзная опухоль печени. В печени разрастания стромальной опухоли, неинкапсулированной, но четко отграниченной от прилежащей ткани печени, веретенноклеточного строения, с наличием малоклеточных зон и зон с высокой клеточностью и признаками атипии опухолевых клеток, в толще опухоли различимы остаточные структуры портальных зон печени, сосуды с расширенными просветами. В опухолевых клетках: виментин+, CD34+, CD99 слабо+, маммаглобин-, гладкомышечный актин-, CD117-. Экспрессия маркера пролиферативной активности Ki 67 выражена неравномерно, выявлена примерно в 15 % опухолевых клеток (рис. 6).

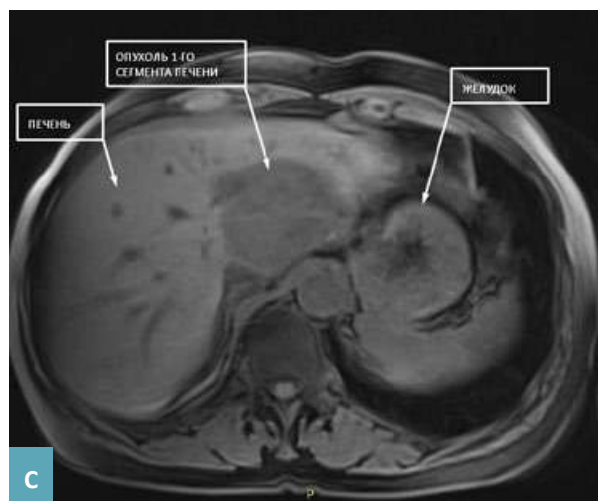
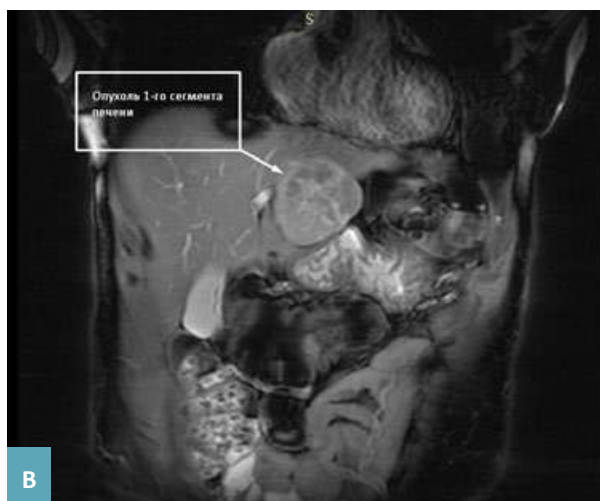
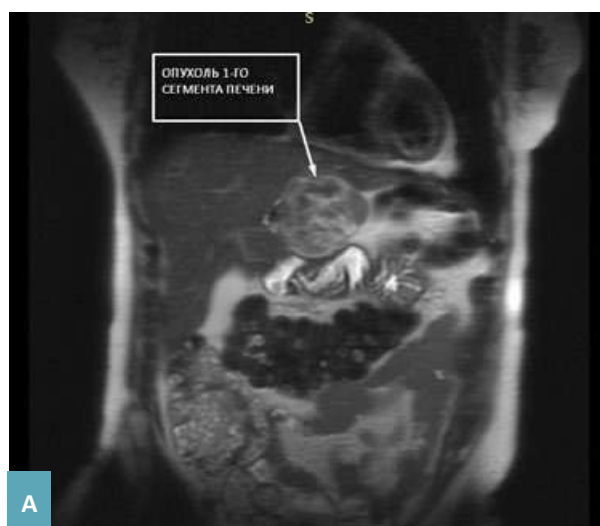


Рис. 1. МРТ брюшной полости и объемного образования по нижнему контуру левой доли печени на МР томографе Siemens symphony 1,5 Тл. А – режим T2 haste cor mbh, В – режим T2 trufi cor fs bh, С – режим T1 vibe fs tra bh.

Fig. 1. MRI of the abdominal cavity and volume formation along the lower contour of the left lobe of the liver on a Siemens symphony 1.5 Tl MR tomograph. А – mode T2 haste cor mbh, В – mode T2 trufi cor fs bh, С – mode T1 vibe fs tra bh.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на тринадцатый день после операции.

Учитывая данные ранее проведенного обследования, 01.03.2019 г. выполнена фиброколоноскопия с эндоскопической полипэктомией полипа печеночного изгиба ободочной кишки. Заключение гистологического исследования № 2082 от 07.03.2019 г. –

тубулярно-ворсинчатая аденома толстой кишки с умеренно выраженной дисплазией, воспалением.

07.03.2019 г. – трансанальное иссечение ворсинчатой опухоли прямой кишки.

Гистологическое исследование № 2278 от 14.03.2019 г. – тубулярно-ворсинчатая аденома толстой кишки с тяжелой дисплазией эрозированием, очагами высокодифференцированной аденокарциномы со



Рис. 2. Интраоперационная картина.

Fig. 2. Intra operative image.

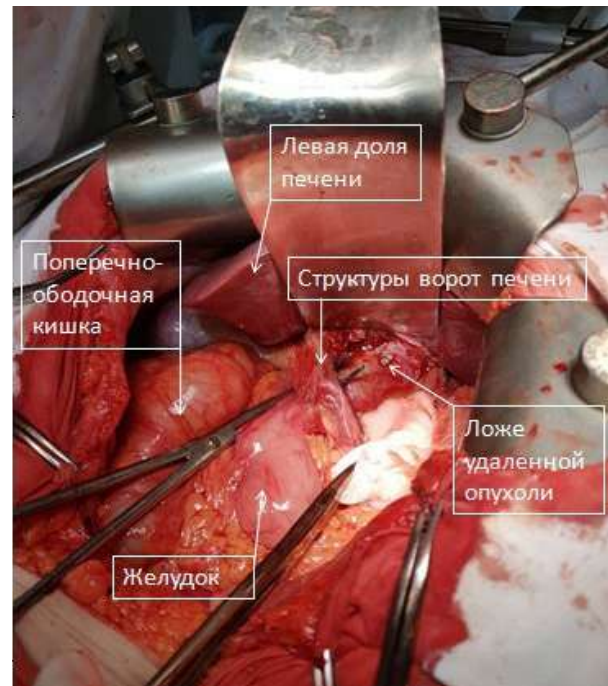


Рис. 3. Интраоперационная картина после удаления СФО печени.

Fig. 3. Intra operative image after removal of the liver SFT.



Рис. 4. Макроскопический препарат. А – первый сегмент левой доли печени, ткань печени практически totally замещена опухолью с гладкой поверхностью, бело-красного цвета, размером 12 x 6 см, В – опухоль на разрезе солидной структуры с единичными красноватыми вкраплениями.

Fig. 4. Macroscopic specimen. The first segment of the left lobe of the liver is marked by A, liver tissue is almost totally replaced by a tumor with a smooth surface, white-red color, size 12 x 6 cm, a tumor on a section of a solid structure with single rusty inclusions is marked by B.

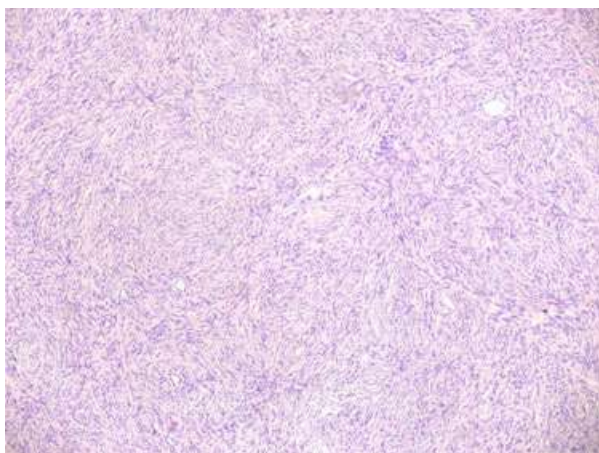
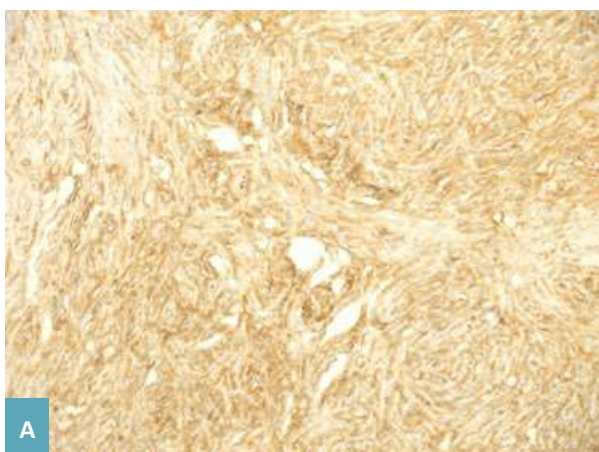


Рис. 5. Микроскопическая картина. Окраска: гематоксилин и эозин (увеличение $\times 100$).

Fig. 5. Microscopic picture. Coloring: hematoxylin and eosin ($\times 100$ magnification).



слизееобразованием с инвазивным ростом в мышечной пластинке слизистой (с глубиной инвазии подслизистого слоя стенки кишки до 1/3 – T1sm1 по Kikuchi).

27.03.2019 г. консилиум. Диагноз: СФО печени, состояние после оперативного лечения 23.01.2019 г. Рак прямой кишки на 4 см. StI T1N0M0, состояние после трансанального иссечения опухоли прямой кишки от 07.03.2019 г. 3 кл.гр Ворсинчатая опухоль печёночного изгиба ободочной кишки. Состояние после ЭПЭ от 01.03.2019 г. Рекомендовано динамическое наблюдение. Контрольный осмотр через 3, 6, 12 и 24 мес. без признаков прогрессирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

СФО печени является крайне редкой патологией. Обычно они доброкачественные, но в 10–20 % случаев сообщается о злокачественных опухолях с тенденцией к метастазированию [15; 16].

Макро и микроскопическими критериями злокачественности СФО являются большие размеры новообразования (более 10 см), наличие некрозов, высокая клеточность, ядерный полиморфизм, а также повышенное число митозов (более 4 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа $\times 400$).

В дальнейшем при развитии генетического секвенирования были выявлены молекулярно-генетические критерии злокачественности СФО.

О роли генетических факторов в развитии СФО известно мало. N. I. Tochigietal выявлена гомозиготная делеция 9p21 при СФО в 12,5 %. Чаще всего это наблюдается при рецидивирующих солитарных опухолях, на этом основании различаются СФО 2 типов: - доброкачественные (без данной делеции и не рецидивирующие)



Рис. 6. Микроскопическая картина. Результаты иммуногистохимического исследования (увеличение $\times 200$). А – положительная реакция с антителами к CD34; В – слабоположительная реакция с антителами к CD99; С – неравномерная экспрессия Ki-67.

Fig. 6. Microscopic picture. Results of immunohistochemical analysis (magnification $\times 200$). A – positive reaction with antibodies to CD34; B – weakly positive reaction with antibodies to CD99; C – Irregular Ki-67 expression.

- злокачественные (обладающие делецией 9p21 и склонные к рецидивированию).

Мы наблюдали редкий случай сочетания СФО печени и рака прямой кишки у одной больной. Правильная интерпретация уникальной гистологической картины и иммунореактивности CD34 играет важную роль в дифференциальной диагностике СФО печени от других новообразований печени из веретенообразных клеток.

СФО показывают стабильную экспрессию CD34 с вариабельной экспрессией CD99 и Vcl-2.

ИГХ помогает в дифференциальной диагностике СФО от других образований, таких как лейомиома (SMA-положительная, CD34-отрицательная), воспалительная псевдо-опухоль (SMA-положительная, vimentin-положительная и CD34-отрицательная), фибросаркома (CD34-отрицательная) и гастроинтестинальная стромальная опухоль (CD117 и CD34 положительные).

По данным доступной литературы, резекция печени является методом выбора в лечении СФО печени. При радикальном характере операции в дополнительном противоопухолевом лечении пациенты не нуждаются. Показано последующее динамическое наблюдение за больными, с регулярностью, как при ЗНО. Результат лечения в первую очередь обусловлен резектабельностью процесса, а не гистологической картиной или размером опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая ограниченное количество случаев, о которых сообщалось в литературе, все еще трудно установить долгосрочный прогноз этого заболевания.

Можно сделать вывод, что обязателен мониторинг данной группы пациентов с накоплением базы данных об этой патологии, что послужит основой для формирования алгоритма лечения.

Список источников

1. Печетов А. А., Есаков Ю. С., Грицютя А. Ю., Калинин Д. В., Ратникова Н. К., Цыганков В. Н. и др. Солитарная фиброзная опухоль плевры и легкого (отдельные клинические наблюдения и обзор литературы). Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016;(1-2):33–39. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161233-39>
2. Liu Q, Liu J, Chen W, Mao S, Guo Y. Primary solitary fibrous tumors of liver: a case report and literature review. Diagn Pathol. 2013 Dec 2;8:195. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-195>
3. Klempner P, Coleman BR. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. Am J Ind Med. 1992;22(1):1–31. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700220103>
4. Korkolis D-P, Apostolaki K, Aggeli C, Plataniotis G, Gontikakis E, Volanaki D и др. Solitary fibrous tumor of the liver expressing CD34 and vimentin: a case report. World J Gastroenterol. 2008 Oct 28;14(40):6261–6264. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6261>
5. Chen N, Slater K. Solitary fibrous tumour of the liver-report on metastasis and local recurrence of a malignant case and review of literature. World J Surg Oncol. 2017 Jan 18;15(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1102-y>
6. Yugawa K, Yoshizumi T, Mano Y, Kurihara T, Yoshiya S, Takeishi K и др. Solitary fibrous tumor in the liver: case report and literature review. Surg Case Rep. 2019 Apr 24;5(1):68. <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0625-6>
7. Bejarano-González N, García-Borobia FJ, Romaguera-Monzonis A, García-Monforte N, Falcó-Fagés J, Bella-Cueto MR и др. Solitary fibrous tumor of the liver. Case report and review of the literature. Rev Esp Enferm Dig. 2015 Oct;107(10):633–639. <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3676/2014>
8. Patra S, Vij M, Venugopal K, Rela M. Hepatic solitary fibrous tumor: report of a rare case. Indian J Pathol Microbiol. 2012 Jun;55(2):236–238. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.97892>
9. Vennarecci G, Ettorre GM, Giovannelli L, Del Nonno F, Perracchio L, Visca P и др. Solitary fibrous tumor of the liver. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(4):341–344. <https://doi.org/10.1007/s00534-005-0993-0>
10. Kwak S-Y, Gwak G-Y, Yun W-K, Kim H-J, Do IG, Joh J-W, et al. A case of solitary fibrous tumor of the liver. Korean J Hepatol. 2007 Dec;13(4):560–564. Korean. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2007.13.4.560>
11. El-Khouli RH, Geschwind J-FH, Bluemke DA, Kamel IR. Solitary fibrous tumor of the liver: magnetic resonance imaging evaluation and treatment with transarterial chemoembolization. J Comput Assist Tomogr. 2008 Oct;32(5):769–771. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181557453>
12. Beyer L, Delperio J-R, Chetaille B, Sarra A, Perrot D, Moureau-Zabotto L и др. Solitary fibrous tumor in the round ligament of the liver: a fortunate intraoperative discovery. Case Rep Oncol. 2012 Jan;5(1):187–194. <https://doi.org/10.1159/000338616>
13. Feng L-H, Dong H, Zhu Y-Y, Cong W-M. An update on primary hepatic solitary fibrous tumor: An examination of the clinical and pathological features of four case studies and a literature review. Pathol Res Pract. 2015 Dec;211(12):911–917. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2015.09.004>

14. Maccio L, Bonetti LR, Siopis E, Palmiere C. Malignant metastasizing solitary fibrous tumors of the liver: a report of three cases. *Pol J Pathol.* 2015 Mar;66(1):72–76. <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.51156>
15. Shinde RS, Gupta A, Goel M, Patkar S. Solitary fibrous tumor of the liver – An unusual entity: A case report and review of literature. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018 May;22(2):156–158. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2018.22.2.156>
16. Delvecchio A, Duda L, Conticchio M, Fiore F, Lafranceschina S, Riccelli U и др. Doege-Potter syndrome by malignant solitary fibrous tumor of the liver: A case report and review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2019 Aug 27;11(8):348–357. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i8.348>

References

1. Pechetov AA, Esakov IS, Gritsiuta AI, Kalinin DV, Ratnikova NK, Tsygankov VN, Varava AB. Solitary fibrous tumor of pleura and lung: case reports and literature review. *Surgery. Journal named after N. I. Pirogov.* 2016;(1-2):33–39. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161233-39>
2. Liu Q, Liu J, Chen W, Mao S, Guo Y. Primary solitary fibrous tumors of liver: a case report and literature review. *Diagn Pathol.* 2013 Dec 2;8:195. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-195>
3. Klemperer P, Coleman BR. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Am J Ind Med.* 1992;22(1):1–31. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700220103>
4. Korkolis D-P, Apostolaki K, Aggeli C, Plataniotis G, Gontikakis E, Volanaki D, et al. Solitary fibrous tumor of the liver expressing CD34 and vimentin: a case report. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 28;14(40):6261–6264. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6261>
5. Chen N, Slater K. Solitary fibrous tumour of the liver-report on metastasis and local recurrence of a malignant case and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2017 Jan 18;15(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1102-y>
6. Yugawa K, Yoshizumi T, Mano Y, Kurihara T, Yoshiya S, Takeishi K, et al. Solitary fibrous tumor in the liver: case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2019 Apr 24;5(1):68. <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0625-6>
7. Bejarano-González N, García-Borobia FJ, Romaguera-Monzonis A, García-Monforte N, Falcó-Fagés J, Bella-Cueto MR, et al. Solitary fibrous tumor of the liver. Case report and review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Oct;107(10):633–639. <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3676/2014>
8. Patra S, Vij M, Venugopal K, Rela M. Hepatic solitary fibrous tumor: report of a rare case. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Jun;55(2):236–238. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.97892>
9. Vennarecci G, Ettorre GM, Giovannelli L, Del Nonno F, Perracchio L, Visca P, et al. Solitary fibrous tumor of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(4):341–344. <https://doi.org/10.1007/s00534-005-0993-0>
10. Kwak S-Y, Gwak G-Y, Yun W-K, Kim H-J, Do IG, Joh J-W, et al. A case of solitary fibrous tumor of the liver. *Korean J Hepatol.* 2007 Dec;13(4):560–564. *Korean.* <https://doi.org/10.3350/kjhep.2007.13.4.560>
11. El-Khouli RH, Geschwind J-FH, Bluemke DA, Kamel IR. Solitary fibrous tumor of the liver: magnetic resonance imaging evaluation and treatment with transarterial chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr.* 2008 Oct;32(5):769–771. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181557453>
12. Beyer L, Delpero J-R, Chetaille B, Sarran A, Perrot D, Moureau-Zabotto L, et al. Solitary fibrous tumor in the round ligament of the liver: a fortunate intraoperative discovery. *Case Rep Oncol.* 2012 Jan;5(1):187–194. <https://doi.org/10.1159/000338616>
13. Feng L-H, Dong H, Zhu Y-Y, Cong W-M. An update on primary hepatic solitary fibrous tumor: An examination of the clinical and pathological features of four case studies and a literature review. *Pathol Res Pract.* 2015 Dec;211(12):911–917. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2015.09.004>
14. Maccio L, Bonetti LR, Siopis E, Palmiere C. Malignant metastasizing solitary fibrous tumors of the liver: a report of three cases. *Pol J Pathol.* 2015 Mar;66(1):72–76. <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.51156>
15. Shinde RS, Gupta A, Goel M, Patkar S. Solitary fibrous tumor of the liver - An unusual entity: A case report and review of literature. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018 May;22(2):156–158. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2018.22.2.156>
16. Delvecchio A, Duda L, Conticchio M, Fiore F, Lafranceschina S, Riccelli U, et al. Doege-Potter syndrome by malignant solitary fibrous tumor of the liver: A case report and review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2019 Aug 27;11(8):348–357. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i8.348>

Информация об авторах:

Шинкарев Сергей Алексеевич – д.м.н., кафедра «онкология и специализированные хирургические дисциплины» ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж, Российская Федерация; доцент, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация. SPIN: 2831–8970, AuthorID: 520881

Ландо Михаил Наумович – к.м.н., заведующий 6-м хирургическим отделением ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-7801>

Брыкин Виталий Николаевич ✉ – врач-онколог ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9958-1965>, SPIN: 4631-0671, AuthorID: 1103794

Жинкин Роман Владимирович – врач-онколог ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация.

Пестряков Олег Евгеньевич – врач-онколог ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация.

Одегов Дмитрий Александрович – врач-онколог ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Российская Федерация.

Information about authors:

Sergey A. Shinkarev – Dr. Sci. (Med.), Department of "Oncology and Specialized Surgical Disciplines IDPO" Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation; Associate Professor, Chief Physician of the State Healthcare Institution Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation. SPIN: 2831-8970, AuthorID: 520881

Mikhail N. Lando – Cand. Sci. (Med.), Head of the 6th Surgical Department of the Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-7801>

Vitaly N. Brykin ✉ – MD, oncologist at the Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9958-1965>, SPIN: 4631-0671, AuthorID: 1103794

Roman V. Zhinkin – MD, oncologist at the Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation.

Oleg E. Pestryakov – MD, oncologist at the Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation.

Dmitry A. Odegov – MD, oncologist at the Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russian Federation.

Вклад авторов:

Шинкарев С. А. – научное редактирование;

Ландо М. Н. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, обработка материала;

Брыкин В. Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи, написание текста;

Жинкин Р. В. – техническое редактирование;

Пестряков О. Е. – оформление библиографии;

Одегов Д. А. – подготовка иллюстраций.

Authors contribution:

Shinkarev S. A. – scientific editing;

Lando M. N. – research concept and design, scientific editing, material processing;

Brykin V. N. – collection, analysis and interpretation of data, assistance in operations, preparation of an article, writing a text;

Zhinkin R. V. – technical editing;

Pestryakov O. E. – bibliography design;

Odegov D. A. – preparation of illustrations.



СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. А. Абоян¹, Е. Н. Федотова^{1✉}, А. Н. Шевченко², С. М. Пакус¹, А. Ю. Максимов²,
Е. В. Филатова², И. А. Хомутенко², Е. Ф. Комарова², Н. К. Гуськова²

1. Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ eka140184@yandex.ru

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Раннее обнаружение рака простаты в значительной степени определяется широко используемым анализом крови на простатический специфический антиген (ПСА). Однако в качестве диагностического и прогностического теста РПЖ ПСА обладает ограниченной специфичностью, чувствительностью и приводит к гипер- или гиподиагностике, что, в свою очередь, может привести к чрезмерному лечению. Поэтому очень важно разрабатывать диагностические маркеры, по которым можно определить РПЖ на ранней стадии развития, оценить возможное прогрессирование заболевания и назначить оптимальную терапию. Был достигнут значительный прогресс в открытии биомаркеров рака простаты. К примеру, для повышения специфичности и уменьшения количества ненужных биопсий могут использоваться биомаркеры, такие как % свободного ПСА, индекс здоровья простаты (PHI) или оценка 4K, в то время как тест PCA3 может применяться для уменьшения количества повторных биопсий у мужчин с ранее отрицательной биопсией. Для определения агрессивности и прогнозирования исхода заболевания могут использоваться тканевые мультигенные тесты, такие как: T2-ERG, ExoDx, SelectMDx и ConfirmMDx, Prolaris, OncoPrint DX, Decipher. Разработка таких диагностических биомаркеров открывает новые возможности для улучшения диагностики рака простаты, прогноза и принятия решений о назначении терапии. А с увеличением их доступности, наконец, на горизонте появляется возможность индивидуального подхода к диагностике и назначению лечения мужчин с раком предстательной железы. В обзорной статье представлены данные о наиболее современных диагностических биомаркерах РПЖ.

Ключевые слова:

рак простаты, простата, биопсия простаты, простат специфический антиген (ПСА), молекулярные биомаркеры, диагностика, прогноз

Для корреспонденции:

Федотова Екатерина Николаевна – биолог клинической лабораторной диагностики МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Долмановский, д. 70/3

E-mail: eka140184@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>

SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Абоян И. А., Федотова Е. Н., Шевченко А. Н., Пакус С. М., Максимов А. Ю., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., Комарова Е. Ф., Гуськова Н. К. Современные биомаркеры рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 96–108. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-10>.

Статья поступила в редакцию 20.05.2021; одобрена после рецензирования 27.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© Абоян И. А., Федотова Е. Н., Шевченко А. Н., Пакус С. М., Максимов А. Ю., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., Комарова Е. Ф., Гуськова Н. К., 2021

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-10>

CURRENT BIOMARKERS OF PROSTATE CANCER

I. A. Aboian¹, E. N. Fedotova^{1✉}, A. N. Shevchenko², S. M. Pakus¹, A. Yu. Maximov²,
E. V. Filatova², I. A. Khomutenko², E. F. Komarova², N. K. Guskova²

1. Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation

2. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ eka140184@yandex.ru

Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignancies in men. Early detection of prostate cancer is largely determined by the widely used prostate specific antigen (PSA) blood test. However, as a diagnostic and prognostic test of prostate cancer, PSA has limited specificity, sensitivity and leads to hyper or underdiagnosis, which, in turn, can lead to excessive treatment. Therefore, it is very important to develop diagnostic markers that can be used to determine prostate cancer at an early stage of development, assess the possible progression of the disease and prescribe optimal therapy. Significant progress has been made in the discovery of biomarkers for prostate cancer. For example, biomarkers such as %-free PSA, Prostate Health Index (PHI) or 4K score can be used to increase specificity and reduce the number of unnecessary biopsies, while the PCA3 test can be used to reduce the number of repeated biopsies in men with previously negative biopsy. To determine aggressiveness and predict the outcome of the disease, tissue multigenic tests can be used, such as: T2-ERG, ExoDx, SelectMDx and ConfirmMDx, Prolaris, OncoType DX, Decipher. The development of such diagnostic tests opens up new opportunities for improving the diagnosis of prostate cancer, prognosis and decision-making on the appointment of therapy. And with the increase in their availability, finally, the possibility of an individual approach to the appointment of treatment for men with prostate cancer appears on the horizon. This review paper presents the data on the most advanced diagnostic biomarkers of prostate cancer.

Keywords:

prostate cancer, prostate, prostate biopsy, prostate specific antigen (PSA), molecular biomarkers, diagnostics, prognosis

For correspondence:

Ekaterina N. Fedotova – biologist at the clinical laboratory diagnostics Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 70/3 Dolomanovsky lane, Rostov-on-Don 344011, Russian Federation

E-mail: eka140184@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>

SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Aboian I. A., Fedotova E. N., Shevchenko A. N., Pakus S. M., Maximov A. Yu., Filatova E. V., Khomutenko I. A., Komarova E. F., Guskova N. K. Current biomarkers of prostate cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 96–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-10>.

The article was submitted 20.05.2021; approved after reviewing 27.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, частота его выявления на различных стадиях увеличивается с каждым годом. Соответственно и диагностика РПЖ остается одной из наиболее актуальных областей исследований в современной урологии [1; 2]. Из общего числа новых случаев РПЖ только 0,6 % диагностируются у мужчин в возрасте < 44 лет, и большинство случаев заболевания – в возрасте от 65 до 74 лет [3]. Как правило РПЖ развивается бессимптомно, вплоть до достижения поздней стадии заболевания, что является мощным стимулом к поиску информативных диагностических биомаркеров для выявления заболевания на раннем этапе развития, оценки степени прогрессирования опухоли с целью своевременного назначения терапии.

В контексте проблемы раннего выявления рака простаты трудно переоценить значимость ПСА, но его определение имеет ограниченные возможности в качестве диагностического маркера. В случае неоднократного повышения уровня ПСА пациенту в итоге будет выполнена биопсия, при этом, как известно, высокие значения ПСА иногда не соответствуют наличию РПЖ [4]. То есть ПСА – это низкоспецифичный маркер, его положительная предсказательная ценность при раке простаты составляет не более 25 %, что приводит к выполнению необязательных биопсий. По данным европейского рандомизированного исследования, количество ненужных биопсий может достигать порядка 75 % [5]. Кроме этого, ПСА обладает недостаточной чувствительностью: до 30 % случаев РПЖ выявляются в диапазоне значений ПСА меньше 4 нг/мл, причем среди них до 10 % случаев агрессивных форм. В итоге это приводит к гипердиагностике и далее к чрезмерному лечению неагрессивных форм РПЖ, которое может достигать уровня, превышающего 50 %, так как определение только ПСА не может оценить степень агрессивности форм РПЖ [6]. Подход к лечению и ведению пациентов с различными формами рака простаты отличается; в случае неагрессивного РПЖ пациенты могут находиться под активным наблюдением и эта форма рака в последствии не приведет к гибели от этой патологии, то назначением для пациента с агрессивной формой РПЖ становится оперативное лечение предстательной железы. Заключение о назначении пациенту операции принимается на основании полученных данных по биопсии предстательной железы, показаниями к которой является уровень ПСА выше 4 нг/мл и положительный результат пальцевого ректального исследования (ПРИ). При значениях ПСА до 10 нг/мл количество ложноположительных резуль-

татов также может быть очень высоким. В отчете исследования количество ненужных биопсий при уровне ПСА до 2 нг/мл составляет 93 %, при 2–4 нг/мл – 80 %, а при значении > 10 нг/мл – 75 % [5]. Необходимо помнить, что биопсия является инвазивной процедурой с целым рядом осложнений. Вследствие этого, дифференциальная диагностика форм РПЖ считается необходимым и многообещающим направлением науки, которая каждый день движется в направлении новых, более специфичных маркеров или комплекса, состоящего из нескольких маркеров рака простаты при диагностике именно агрессивных форм РПЖ [7]. Именно такой подход поможет повысить точность диагноза на ранних стадиях развития злокачественного процесса, тем самым улучшит отбор пациентов для первичной и/или повторной биопсии, а также позволит выявить клинически значимый РПЖ, требующий немедленного лечения.

Проведённый нами обзор основан на текущем состоянии знаний о доступных диагностических и прогностических биомаркерах РПЖ. Большинство из них представляют собой комплекс из нескольких маркеров, объединенных в единую формулу или под одним общим названием.

Некоторые из них уже введены в клиническую практику, а для остальных требуется дополнительный анализ диагностической значимости при раке простаты.

ПСА-ассоциированные маркеры РПЖ

Индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index)

Индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index), в июне 2012 г. был одобрен FDA (Food and Drug Administration). PHI имеет более высокую специфичность, по сравнению с ПСА общим, поскольку представляет собой анализ комплекса трёх различных фракций ПСА в сыворотке крови: ПСА общий (ПСА_{общ}), ПСА свободный (ПСА_{св}) и [–2]проПСА [8], объединенных единой математической формулой: $PHI = ([–2]проПСА / ПСА_{св}) \times \sqrt{ПСА_{общ}}$. Данный расчетный индекс по эффективности превышает любой из отдельных компонентов в его составе в определении клинически значимого рака простаты [9].

Многочисленные крупномасштабные, проспективные исследования, выполненные в территориально различных регионах, последовательно показали более высокую специфичность PHI в выявлении рака простаты, по сравнению с применяемыми стандартными тестами – общим и свободным ПСА. По итогам большого мультицентрового исследования у пациентов с отрицательным ПРИ и ПСА от 2 до 10 нг/мл чув-

ствительность и специфичность PHI превышает значения ПСА общего, ПСА свободного, [–2]проПСА и % свободного ПСА в диагностике клинически значимого РПЖ, а также сопоставим с более высоким баллом по шкале Глисона [10]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) предлагает использовать PHI у мужчин с уровнем ПСА общего в «серой зоне» (от 2 до 10 нг/мл) при первичной отрицательной биопсии для принятия решения о необходимости повторной биопсии, а также определять PHI через 6–12 мес. в том случае, если первичная биопсия не была выполнена. Проведенное клиническое исследование, в котором участвовали 4 крупных урологических отделения, показало, что применение PHI оказало влияние на принятие решения в пользу биопсии в 73 % случаев. Это привело к снижению количества биопсий у мужчин с отрицательным ПРИ и ПСА общим в пределах от 2 до 10 нг/мл с 60,3 % до 36,4 % ($p < 0,0001$) [11]. Индекс PHI был рекомендован Мельбурнским консенсусом мировых экспертов по раннему выявлению РПЖ, также добавлен в урологическое руководство Французской ассоциации урологов и в Российские клинические рекомендации по урологии.

Панель четырёх калликреинов 4К-тест (4Kscore) для прогнозирования низкодифференцированного (агрессивного) рака простаты

Тест 4Kscore® (ОРКО Lab, Нэшвилл, Теннесси, США) является комбинированным, так как предусматривает данные о калликреинах вместе с концентрацией ПСА, и является более чувствительным и специфичным для идентификации рака простаты. Данный комбистест учитывает уровень 4 разных маркеров калликреина (ПСА общий, ПСА свободный, ПСА интактный и калликреин-2(hK2)) в сочетании с возрастом и данными ПРИ. 4Kscore позволяет оценить риск агрессивного рака предстательной железы в случае повышенного уровня ПСА, обладает значительно более высокой точностью, чем просто применение ПСА, а также позволяет сделать выбор при составлении дальнейшего индивидуального плана назначения терапии. В 2010 г. А. Vickers и соавт. в своем исследовании показали, что использование теста 4Kscore для пациентов с уровнем ПСА более 3 нг/мл, позволяет снизить количество ненужных биопсий на 88,6 %, но при этом можно пропустить 23,8 % случаев РПЖ, из которых 2,3 % – высокой степени злокачественности [12]. Кроме того, 4Kscore обеспечил высокую точность в прогнозировании агрессивного заболевания. S. Zappala и соавт. в проспективном исследовании, проведенном в 26 урологических отделениях США с включением данных 1012 пациентов, оценивали возможности 4Kscore, как прогностического маркера агрессивного РПЖ.

Тест был рассчитан на каждого пациента с учетом данных ПРИ, так и без них. Влияние результатов ПРИ на прогностическую ценность метода определяли с помощью площади (AUC) под ROC-кривой. Итоговый результат оценивался по выявлению РПЖ с суммой баллов по Глисон > 7. Агрессивный РПЖ был определен у 231 (23 %) пациента, статистически значимых различий между моделями 4Kscore с ПРИ и без него не было обнаружено (AUC 0,821 против 0,818) [13].

В исследовании, которое основано на базе данных из 12 542 пациентов из Швеции, было показано, что среди мужчин с ПСА > 2 нг/мл и в возрасте 50 лет AUC для отдаленных метастазов составляла 0,75 только для ПСА общего по сравнению с 0,86 для 4Kscore теста; для мужчин с уровнем ПСА > 2 нг/мл в возрасте 60 лет AUC увеличилась с 0,805 до 0,875. У мужчин в возрасте 50 и 60 лет с повышенным уровнем ПСА оценка низкого риска 4Kscore теста предсказывала низкий риск метастазирования. Шестидесятилетние мужчины с уровнем ПСА ≥ 3 нг/мл и показателем 4Kscore теста < 7,5 % имели вероятность развития метастатического рака простаты к 15 годам < 1 % [14]. Таким образом, тест 4K Score позволяет прогнозировать риск отдаленных метастазов РПЖ.

Для расчета 4Kscore используется запатентованный алгоритм, который также включает возраст пациента, результат ПРИ и статус предшествующей биопсии, наряду с 4 маркерами калликреина. И на основании валидированных результатов биопсию предстательной железы необходимо проводить большинству мужчин, у которых показатель 4Kscore теста выше 7,5 %. Референтные интервалы результатов 4Kscore теста следующие: низкий риск < 7,5 %, средний риск – 7,5–19 %, высокий риск: ≥ 20 % (Орко Health Lab.).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов предлагается применять тест 4Kscore пациентам с уровнем ПСА от 2,0 до 10,0 нг/мл для дополнительной оценки вероятности РПЖ [15]. Национальная онкологическая сеть США предлагает использовать 4Kscore как тест, который может быть использован перед проведением первичной биопсии ПЖ и после получения отрицательных ее результатов, однако до сих пор не утверждено пороговое значение для данного теста [16].

Молекулярно-генетические маркеры

Микро РНК

Другими претендентами на маркеры РПЖ являются микроРНК (miRNA). Это малые некодирующие молекулы, которые изменяют экспрессию генов через посттранскрипционную регуляцию мРНК. Ввиду высокой тканевой опухолевой специфичности, данные молекулы могут выступать как полноценные диагно-

стические и прогностические маркеры рака предстательной железы. МикроРНК являются стабильными молекулами и могут легко обнаруживаться в любом биологическом материале (плазме, моче, слюне) с помощью стандартной ПЦР в реальном времени. По данным литературы, существует порядка 50 видов микроРНК, которые принимают участие в развитии онкозаболеваний. Подавление или отсутствие экспрессии микроРНК является наиболее часто наблюдаемым признаком при злокачественном процессе. Предполагается, что они работают как гены-супрессоры опухоли. Например, супрессия miRNA-145 связана со многими злокачественными новообразованиями, в том числе и РПЖ [17]. Подавление экспрессии miRNA-143 и miRNA-145 отрицательно коррелирует с костными метастазами, шкалой Глисона и уровнем свободного ПСА при первичном локализованном раке простаты. Сниженная экспрессия miRNA-21 и miRNA-141, miRNA-221 чаще всего ассоциирована с РПЖ высокой степени злокачественности и метастазами ПЖ. И тем не менее, несмотря на проводимые исследования в области идентификации профилей микро-РНК для рака простаты, полученные результаты пока противоречивы, поэтому необходимы дальнейшие изучения для использования этих молекул в качестве маркеров РПЖ [18; 19].

Специфический антиген рака предстательной железы PCA3 (prostate cancer antigen 3)

Одним из перспективных биомаркеров ранней диагностики РПЖ является тест, основанный на количественном анализе РНК гена PCA3 (prostate cancer antigen 3, PCA3). Это матричная РНК (мРНК), количество которой в злокачественных клетках в 60 раз выше, чем в нормальных клетках ПЖ, в клетках ДГПЖ присутствует в минимальных количествах [20]. На основании нескольких исследований больших групп пациентов установлено, что уровень PCA3, обнаруженный в образцах мочи пациента после ПРИ является высокоспецифичным маркером для диагностики РПЖ [21–23]. Показанием для назначения анализа PCA3 является наличие одной или более биопсий ПЖ с отрицательным результатом у мужчин, в возрасте старше 50 лет, и с подозрением на РПЖ. В проспективном исследовании J. Hansen и соавт. 2013 г. было показано, что применение базовых показателей диагностики РПЖ (возраст, уровень ПСА, результат ПРИ и объем предстательной железы) совместно с тестом на PCA3 (с пороговым значением 20) снижает количество ненужных биопсий предстательной железы на 36,4 % (против 8,6 % при использовании только базовой модели), а при увеличении порогового значения до 35 – на 62 % [24]. При этом, вероятность ложных отрицательных результатов составляет 6,3 %

(при пороговом значении 20) и 17,3 % (при пороговом значении 35), из них количество пропущенных случаев РПЖ с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 равно 10 % (при пороговом значении PCA3 20) и 14,5 % (при пороговом значении PCA3 35) [24]. Многие исследования показали наибольшую информативность PCA3 именно при повторной биопсии по сравнению с ПСА общим и % свободного ПСА. Однако другие авторы говорят об эффективности PCA3 перед первичной биопсией [25; 26]. В исследовании J. Wei с соавт., с участием 859 мужчин было сказано, что при уровне PCA3 ниже или равным 20 у пациентов с первичной отрицательной биопсией можно избежать до 46 % повторных биопсий [27]. При этом, возможно пропустить, не более 3-х случаев клинически значимого РПЖ. А при использовании того же порога при первичной биопсии будет пропущено до 13 % клинически значимого рака [27]. Whitman et al. также выявили, что PCA3 в моче перед РПЭ с высокой точностью может предсказывать распространение опухоли за пределы капсулы ПЖ [28].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов сказано, что тест на выявление PCA3 может быть использован перед проведением повторной биопсии ПЖ после отрицательной первичной. PCA3 – это потенциальный маркер РПЖ, который может быть применен для пациентов с уровнем ПСА от 2,0 до 10,0 нг/мл. Тем не менее, требуются дополнительные исследования и сравнительный анализ с другими диагностическими маркерами. В рекомендациях Национальной онкологической сети США PCA3 рассматривается в качестве вторичного теста для определения необходимости в проведении биопсии ПЖ [16]. В настоящее время в Российской Федерации тест PCA3 введен в клиническую практику, однако сроки и показания к определению данного теста не регламентированы.

Тест MiPS (Michigan Prostate Score)

РПЖ часто содержит химерные (гибридные) гены, возникающие в результате хромосомных перестроек (транслокаций, интерстициальных делеций и инверсий), в отличие от опухолей других локализаций. Появление химерного онкогена является ранним генетическим изменением, спусковым механизмом онкологического процесса в ПЖ [29]. Химерный ген TMPRSS2–ERG обнаруживается в 40–70 % случаев РПЖ, и не выявляется в нормальной ткани ПЖ и при ДГПЖ, коррелирует со степенью злокачественности опухоли и может быть использован в качестве диагностического маркера РПЖ [30]. В большом количестве ген обнаруживается в моче после ПРИ, а также в биоптатах ПЖ. В мультицентровом исследовании, включающем данные 1312 мужчин, TMPRSS2: ERG

оказался более диагностически точным, чем ПСА общий. Сам по себе этот метод мало информативен, но в комбинации с ПСА (особенно менее 10 нг/мл) и PCA3 TMPRSS2: ERG обеспечивает высокую точность в выявлении РПЖ с чувствительностью и специфичностью 80 % и 90 % соответственно [31]. В одном исследовании было показано, что слияние генов TMPRSS2-ERG коррелирует с показателем Глисона ≥ 7 и смертью, связанной с РПЖ [32]. В трех других исследованиях еще раз была подчеркнута диагностическая ценность TMPRSS2: ERG и PCA3 в моче [33–35]. Данные этих исследований показывают, что комбинация PCA3 и TMPRSS2-ERG в моче совместно с ПСА общим значительно улучшила выявление агрессивного РПЖ (оценка Глисона ≥ 7) при первичной биопсии и снизила на 42 % ненужные биопсии. PCA3 и TMPRSS2-ERG в сочетании с калькулятором риска исследования по профилактике рака простаты могут помочь в принятии решения о необходимости биопсии после определения повышенного уровня ПСА в сыворотке крови [32]. Rice et al., проанализировали мПНК гена ERG в моче после ПРИ у 237 мужчин, также сообщили о прогностической точности 0,80 для диагностики рака простаты у мужчин с уровнем ПСА $\leq 4,0$ нг/мл [36]. Команда во главе с учеными из Медицинской школы Мичиганского университета (Энн-Арбор, штат Мичиган, США) разработала тест, который был назван Mi-Prostate Score, или MiPS [37]. Он сочетает в себе ПСА с двумя генетическими маркерами рака простаты: химерный ген TMPRSS2: ERG и антигеном рака простаты (PCA3). Материалом для данного теста является образец мочи после ПРИ. S. Tomlins и соавт. оценили насколько хорошо отдельные биомаркеры и комбинации биомаркеров, которые входят в MiPS предсказывали вероятность рака и вероятность рака с высокой степенью риска, агрессивного типа, который нуждается в немедленном лечении. Из числа информативных образцов 1225 мужчин у 80 % была первичная биопсия и диагностическая значимость теста MiPS существенно превышала комбинацию ПСА общего и PCA3 (AUC 0,747, $p < 0,001$), ПСА общего и TMPRSS2: ERG (AUC 0,729, $p < 0,001$) для рака простаты высокой степени злокачественности (более 7 по шкале Глисона) по результатам биопсии [37]. В проспективном исследовании S. S. Salami и соавт. 2013 г. показали, что MiPS позволяет добиться уровней чувствительности и специфичности диагностики рака простаты в 80 и 90 % соответственно. Снизить количество ненужных биопсий на 67 % при риске ложноотрицательного результата 20 % [31]. MiPS является многообещающим и перспективным тестом для диагностики РПЖ. В NCCN сказано, что MiPS является доступным для клинического применения [16].

Тест Select MDX

Select MDX (MDxHealth, Ирвин, Калифорния, США) разработан для выявления мужчин с клинически значимым РПЖ до проведения биопсии или для тех, у кого ранее были получены отрицательные результаты биопсии, несмотря на факторы риска развития РПЖ. В основу теста положен анализ двух генов (HOXC6 и DLX1) в моче после ПРИ. L. Van Neste и соавт. в проспективном исследовании оценивали диагностическую значимость теста Select MDX в моче в сравнении с биоптатами ПЖ. Авторами была показана возможность снижения количества ненужных биопсий на 53 %. При пороговом значении 27,5 % чувствительность и специфичность теста составила 91 и 36 % соответственно [37]. По уровню экспрессии генов HOXC6 и DLX1 возможно определить не только риск развития рака простаты, но и его агрессивность до проведения биопсии [31]. Однако, исследования теста Select MDX продолжаются, чтобы в дальнейшем позволить рекомендовать его в клинической практике. В текущих рекомендациях Национальной онкологической сети США Select MDX упоминается как биологический маркер лишь для научных целей.

Тест ExoDx Prostate (Intelli Score) (EPI)

Экзосомы – это внеклеточные везикулы или пузырьки, которые выделяются различными типами клеток [38]. Ранее говорилось, что выделение экзосом представляет собой процесс очистки клетки от ненужных веществ. В исследованиях же последнего времени было показано, что они опосредуют межклеточный обмен веществ и информации [39]. Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, представляют немаловажную значимость в прогрессии заболевания (инвазии, подавлении противоопухолевого иммунитета, стимуляции неоангиогенеза и формировании отдаленных метастазов) [40]. При этом, биохимический состав экзосом сохраняет признаки секретирующей их клетки, что определяет большие диагностические возможности, которые могут быть выделены из различных биологических жидкостей. В настоящее время многими исследованиями было показано, что биохимический состав экзосом, выделенных из плазмы или мочи пациентов с раком простаты, отличается от состава экзосом здоровых доноров. В основном исследования направлены на анализ белкового состава экзосом и профиля экзосомальных микроРНК [41]. С учетом структурных и биологических особенностей молекул микроРНК, которые регулируют экспрессию совокупности генов на посттранскрипционном уровне, анализ профиля экзосом микроРНК представляется одним из многообещающих направлений развития диагностических технологий [42]. Важным этапом в развитии метода послужили положительные результаты клини-

ческого исследования нового теста – «Prostate Cancer Liquid Biopsy Test». В основу данного теста, созданного компанией Exosomes Diagnostics, положен анализ микроРНК экзосом, выделенных из мочи. J. McKiernan соавт. в 2016 г. в проспективном исследовании оценили диагностическую значимость экзосом и обнаружили, что в сочетании их со стандартными методами значительно увеличило бы точность обнаружения РПЖ высокой степени злокачественности [18]. В данном исследовании, с участием 519 пациентов старше 50 лет с подозрением на рак простаты при ПСА от 2 до 10 нг/мл, чувствительность теста составила 91,9 %, а специфичность 34,0 % для выявления РПЖ высокой степени злокачественности (оценка по шкале Глисона ≥ 7). При этом пропустили 8,1 % случаев РПЖ высокой степени злокачественности (оценка по шкале Глисона ≥ 7) [18]. Анализ показателя ExoDx (EXO106) у 195 пациентов, перед проведением первичной биопсии, продемонстрировал хорошие клинические характеристики при прогнозировании результатов биопсии. При РПЖ высокой степени злокачественности возможно избежать до 27 % биопсий [14].

Тест Confirm Mdx

ConfirmMDx (MDxHealth, Inc, Ирвин, Калифорния, США) – это анализ метилирования ДНК ткани простаты, полученной после биопсии. Этот эпигенетический тест оценивает гены GSTP1, APC и RASSF2. Дополняя GSTP1, метилирование генов APC и RASSF2 также часто обнаруживается при раке простаты. Данная тест-система коммерчески доступна и предназначена для прогнозирования истинно отрицательных результатов биопсии простаты у пациентов с недиагностированным РПЖ [43]. В метаанализе L. van Neste и соавт. 2012 г., который объединил результаты более 30 различных ретроспективных исследований, чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx в обнаружении рака простаты составили 81,8 % и 94,9 % соответственно. В других исследованиях показано, что применение ConfirmMDx позволяет в 10 раз снизить количество повторных необязательных биопсий [44]. Отрицательная прогностическая ценность этого анализа при принятии решения о повторной биопсии составила 88 % (95 % доверительный интервал 85–91), а в случае применения многофакторных моделей, скорректированных по возрасту, уровню ПСА, результатам ПРИ и морфологическим характеристикам первичной биопсии, данный анализ оказался наиболее значимым прогностическим параметром результата вторичной биопсии [45]. В обзорной статье 2018 г. G. Gurioli и соавт. чувствительность и специфичность теста ConfirmMDx биоптатов предстательной железы для выявления РПЖ составили 81,7 % и 95,8 % соответственно [46]. Этот тест включен в рекомендации Национальной комплексной

онкологической сети (NCCN) для мужчин, у которых в прошлом была как минимум одна отрицательная биопсия [47]. Эффективность тест-системы была подтверждена двумя исследованиями: MATLOC, в котором анализ был значительно связан с исходом для пациента относительно шансов выявления РПЖ [48], и DOCUMENT исследование, в котором анализ был независимо связан с обнаружением рака простаты при повторной биопсии с отрицательной прогностической ценностью 88 % [45]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов отмечено, что до повторной биопсии ПЖ с помощью ConfirmMDx может быть получена дополнительная информация о наличии рака простаты, но требуются дополнительные исследования для внедрения в рутинную практику. [16].

Геномный тест простаты Онкотип DX (Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS))

В основу геномного теста Oncotype DX (Genomic Health, Редвуд-Сити, Калифорния, США) положен анализ экспрессии мРНК в биоптатах простаты 17 генов (AZGP1, KLK2, SRD5A2, RAM13C, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, TPX2, BGN, BGN, COL1A1, SFRP4, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1 и PGK1) с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Данный профиль генов является ответственным за рост опухолевых клеток. Тест был разработан и исследован у 4500 пациентов. На этапе разработки этого теста использовались образцы ткани после радикальной простатэктомии (РПЭ) у 441 пациента с раком простаты низкого и среднего риска. Из 732 отобранных генов 288 генов предсказывали клинический рецидив (местный рецидив или отдаленные метастазы), а 198 генов были связаны с агрессивным заболеванием и коррелировали с уровнем ПСА, шкалой Глисона и клинической стадией [49]. В одном независимом исследовании тест Oncotype DX GPS был изучен в биопсийном материале 431 мужчины (с раком простаты очень низкого, низкого или среднего риска), проходившего лечение в медицинских центрах США [50]. Эти результаты подтвердили, что показатели Oncotype DX значительно коррелировали с метастазами в ткани ПЖ после РПЭ. В совокупности эти исследования продолжают подчеркивать прогностическую ценность теста Oncotype DX при ведении пациентов с низким и средним риском развития РПЖ.

Валидизированный геномный классификатор (тест) Decipher

Decipher (GenomeDx, Сан-Диего, Калифорния, США) является комплексным тестом на основе оценки нескольких генов, а именно определение уровня экспрессии РНК 22 различных генов анализе, участвующие в различных биологических процессах: LASP1, IQGAP3, NFIB, S1PR4, THBS2, ANO7, PCDH7, MYBPC1, EPPK1, TSBP,

PBX1, NUS AP1, ZWILCH, UBE2C, CAMK2N1, RABGAP1, PCAT-32, GLYTL1/PCAT-80 и TNFRSF19. Данные гены были отобраны на основе уникальных паттернов дифференциальной экспрессии для 192 случаев раннего метастазирования (в течение 5 лет после повышения уровня ПСА) по сравнению с 271 случаем в контрольной группе в ретроспективном исследовании случай-контроль [51]. Согласно рекомендациям NCCN, данный тест рекомендован как прогностический после РПЭ [51]. Тест Decipher рассчитывает вероятность клинических метастазов в течение 5 лет после РПЭ и 10-летнюю смертность от рака простаты у мужчин с РПЖ высокого риска или клиническими проявлениями после РПЭ). В сравнительных исследованиях тест показал очень высокие характеристики в прогнозировании метастазов (AUC, 0,75–0,83) и смертности от рака (AUC 0,78) и значительно превосходит морфологические характеристики опухоли ПЖ (AUC 0,69) [52]. В настоящее время тест Decipher был подтвержден в прогнозировании развития метастазов в течение пяти лет [53]. Кроме того, удалось спрогнозировать время, когда необходимо проводить послеоперационную лучевую терапию (адъювантную) на основе данных, полученных с использованием данного теста. Decipher, также является единственным независимым прогностическим параметром развития метастазов у пациентов с биохимическим рецидивом после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на свои ограничения ПСА остается наиболее широко используемым маркером рака предстательной железы. Однако, новые более точные биомаркеры РПЖ обладают огромным потенциалом в улучшении оценки риска, сокращении излишнего числа оперативных вмешательств и обеспечении более избирательного лечения пациентов с РПЖ. PHI, 4Kscore, PCA3, SelectMDx, TMPRSS2-ERG, ExoDx Intelliscore, ConfirmMDx являются маркерами для принятия решения о проведении первичной и/или вторичной биопсии. Прогностические тесты Prolaris и Oncotype DX обеспечивают стратификацию риска рака простаты, определяя, какие пациенты нуждаются в активном лечении после верификации диагноза РПЖ. Кроме того, прогностические маркеры могут также предоставить информацию о пациентах, нуждающихся в лечении после операции (Prolaris, Decipher). Проведение многоцентровых клинических исследований в дальнейшем поможет определить место данных биомаркеров в улучшении качества диагностики РПЖ, которые вместе с «золотым стандартом» (ПСА и биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ)) позволят создать персонализированный подход к диагностике и прогнозу течения РПЖ у конкретного пациента.

Список источников

1. Камалов А.А, Самоходская Л.М., Карпов В.К, Охоботов Д.А., Мамедов В.Н. Маркеры рака предстательной железы и потенциал использования АПФ, вырабатываемого простотой, в диагностике рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урология. 2019;(2):73–81. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.73-81>
2. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. Clin Chem Lab Med. 2020 Feb 25;58(3):326–339. <https://doi.org/10.1515/ccml-2019-0693>
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2017. Доступно по: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>, Дата обращения: 19.05.2021.
4. Тороповский А.Н, Никитин А.Г, Павлова О.Н, Викторов Д.А. Перспективы совершенствования диагностики рака предстательной железы на основе анализа экспрессии гена PCA3. Урология. 2019;(2):82–86. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.82-86>
5. Postma R, Schröder FH. Screening for prostate cancer. Eur J Cancer. 2005 Apr;41(6):825–833. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.12.029>
6. Stephan C, Vincendeau S, Houlgate A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. Clin Chem. 2013 Jan;59(1):306–314. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195784>
7. Ружанская А. В, Евгина С. А., Скибо И. И. Практическое использование маркера -2проПСА и индекса здоровья простаты PHI в диагностике рака предстательной железы. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;59(1):4–8.
8. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol. 2011 May;185(5):1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>
9. De la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. J Urol. 2015 Jul;194(1):65–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>
10. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. J Urol. 2015 Apr;193(4):1163–1169. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.121>
11. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LI, Saltzstein DR, Harmon WJ, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018 Apr;21(1):78–84. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0008-7>

12. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15):2493–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1968>
13. Zappala SM, Dong Y, Linder V, Reeve M, Sjoberg DD, Mathur V, et al. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int J Clin Pract*. 2017 Jun;71(6):e12943. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12943>
14. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*. 2016 Jul 1;2(7):882–889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>
15. Mottet N N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
16. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 May;14(5):509–519. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0060>
17. Suh SO, Chen Y, Zaman MS, Hirata H, Yamamura S, Shahryari V, et al. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2011 May;32(5):772–778. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr036>
18. Kanwal R, Plaga AR, Liu X, Shukla GC, Gupta S. MicroRNAs in prostate cancer: Functional role as biomarkers. *Cancer Lett*. 2017 Oct 28;407:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.011>
19. Sharma N, Baruah MM. The microRNA signatures: aberrantly expressed miRNAs in prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019 Feb;21(2):126–144. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1910-8>
20. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):132–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.034>
21. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology*. 2004 Aug;64(2):311–315. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.052>
22. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013 Jul;31(5):566–571. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.04.001>
23. Wang T, Qu X, Jiang J, Gao P, Zhao D, Lian X, et al. Diagnostic significance of urinary long non-coding PCA3 RNA in prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Aug 29;8(35):58577–58586. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17272>
24. Hansen J, Aufrich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):201–209. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.030>
25. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):64–69. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.018>
26. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):389–398. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.005>
27. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4066–4062. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8505>
28. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1975–1978. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.060>
29. Turner AR, Feng J, Liu W. Prostate Cancer. Genomic and Personalized Medicine. 2nd Edn. Ch. 63. London: Academic Press. 2012, 733–741 p.
30. Li LC, Hsieh AC, Ruggero D. et al. Molecular basis of prostate cancer. Ch. 38. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al. The molecular basis of cancer. 4th Edn. Philadelphia: Elsevier. 2015, 888 p.
31. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzebec P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2018 Dec;4(6):790–803. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.017>
32. Tomlins SA, Aubin SMJ, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Mlick S, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 3;3(94):94ra72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001970>
33. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, Tomlins SA, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1085–1093. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0177>
34. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):45–53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.039>
35. McLeod DG, Petrovics G. Re: Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Feb;73(2):301–302. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.035>

36. Rice KR, Chen Y, Ali A, Whitman EJ, Blase A, Ibrahim M, et al. Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1572–1576. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2191>
37. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):740–748. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.012>
38. Филатов М.В., Ланда С.Б., Пантина Р.А., Гармай Ю.П. Исследование экзосом, секретируемых различными нормальными и злокачественно трансформированными клетками in vitro и in vivo. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;(12):35–43.
39. Nazimek K, Bryniarski K, Santocki M, Ptak W. Exosomes as mediators of intercellular communication: clinical implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(5):370–380. <https://doi.org/10.20452/pamw.2840>
40. Малек А. В., Берштейн Л. М., Филатов М. В., Беляев А. М. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации. *Вопросы онкологии*. 2014;60(4):429–437.
41. Drake RR, Kislinger T. The proteomics of prostate cancer exosomes. *Expert Rev Proteomics*. 2014 Apr;11(2):167–177. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.890894>
42. Sato-Kuwabara Y, Melo SA, Soares FA, Calin GA. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles--diagnostic and therapeutic implications (Review). *Int J Oncol*. 2015 Jan;46(1):17–27. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2712>
43. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate*. 2016 Sep;76(12):1078–1087. <https://doi.org/10.1002/pros.23191>
44. Chan TA, Glockner S, Yi JM, Chen W, Van Neste L, Cope L, et al. Convergence of mutation and epigenetic alterations identifies common genes in cancer that predict for poor prognosis. *PLoS Med*. 2008 May 27;5(5):e114. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050114>
45. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.013>
46. Van Neste L, Herman JG, Otto G, Bigley JW, Epstein JI, Van Criekinge W. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. *Prostate*. 2012 Aug 1;72(11):1248–1261. <https://doi.org/10.1002/pros.22459>
47. Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014 May 23;4:5012. <https://doi.org/10.1038/srep05012>
48. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delrée P, Delga A, McNeill SA, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):1110–1116. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.219>
49. Van Den Eeden SK, Lu R, Zhang N, Quesenberry CP, Shan J, Han JS, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):129–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.013>
50. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):123–131. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.030>
51. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jan;14(1):19–30. <https://doi.org/10.6004/jncn.2016.0004>
52. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, Lam LLC, Wang Q, Choeurng V, et al. Decipher Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. *Urology*. 2016 Apr;90:148–152. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.01.012>
53. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, Martin NE, Deheshi S, Lam LLC, et al. Ability of a Genomic Classifier to Predict Metastasis and Prostate Cancer-specific Mortality after Radiation or Surgery based on Needle Biopsy Specimens. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):845–852. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.05.009>

References

1. Kamalov AA, Samokhodskaya LM, Karpov VK, Okhobotov DA, Mamedov VN. Biomarkers of prostate cancer and potential of using ACE produced in prostate gland for diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2019;(2):73–81. (In Russ.). <https://doi.org/doi.org/10.18565/urology.2019.2.73-81>
2. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Feb 25;58(3):326–339. <https://doi.org/10.1515/ccim-2019-0693>
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures, 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>, Accessed: 19.05.2021.
4. Toropovskiy AN, Nikitin AG, Pavlova ON, Viktorov DA. Perspectives of improvement of the diagnosis of prostate cancer based on analysis of PCA3 gene expression. *Urology*. 2019;(2):82–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.82-86>
5. Postma R, Schröder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Apr;41(6):825–833. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.12.029>
6. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem*. 2013 Jan;59(1):306–314. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195784>

7. Ruzhanskaya AV, Yevgina SA, Skibo II. The practical application of marker -2prospa and health index of prostate phi in diagnostics of prostate cancer. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;59(1):4–8. (In Russ.).
8. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011 May;185(5):1650–1655. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>
9. De la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol*. 2015 Jul;194(1):65–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>
10. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015 Apr;193(4):1163–1169. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.121>
11. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LI, Saltzstein DR, Harmon WJ, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Apr;21(1):78–84. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0008-7>
12. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15):2493–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1968>
13. Zappala SM, Dong Y, Linder V, Reeve M, Sjöberg DD, Mathur V, et al. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int J Clin Pract*. 2017 Jun;71(6):e12943. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12943>
14. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*. 2016 Jul 1;2(7):882–889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>
15. Mottet N N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
16. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 May;14(5):509–519. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0060>
17. Suh SO, Chen Y, Zaman MS, Hirata H, Yamamura S, Shahryari V, et al. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2011 May;32(5):772–778. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr036>
18. Kanwal R, Plaga AR, Liu X, Shukla GC, Gupta S. MicroRNAs in prostate cancer: Functional role as biomarkers. *Cancer Lett*. 2017 Oct 28;407:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.011>
19. Sharma N, Baruah MM. The microRNA signatures: aberrantly expressed miRNAs in prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019 Feb;21(2):126–144. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1910-8>
20. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):132–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.034>
21. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology*. 2004 Aug;64(2):311–315. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.052>
22. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013 Jul;31(5):566–571. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.04.001>
23. Wang T, Qu X, Jiang J, Gao P, Zhao D, Lian X, et al. Diagnostic significance of urinary long non-coding PCA3 RNA in prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Aug 29;8(35):58577–58586. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17272>
24. Hansen J, Au-prich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):201–209. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.030>
25. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):64–69. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.018>
26. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):389–398. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.005>
27. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4066–4062. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8505>
28. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1975–1978. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.060>
29. Turner AR, Feng J, Liu W. Prostate Cancer. Genomic and Personalized Medicine. 2nd Edn. Ch. 63. London: Academic Press. 2012, 733–741 p.

30. Li LC, Hsieh AC, Ruggiero D. et al. Molecular basis of prostate cancer. Ch. 38. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al. The molecular basis of cancer. 4th Edn. Philadelphia: Elsevier. 2015, 888 p.
31. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzebec P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2018 Dec;4(6):790–803. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.017>
32. Tomlins SA, Aubin SMJ, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 3;3(94):94ra72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001970>
33. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, Tomlins SA, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1085–1093. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0177>
34. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):45–53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.039>
35. McLeod DG, Petrovics G. Re: Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Feb;73(2):301–302. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.035>
36. Rice KR, Chen Y, Ali A, Whitman EJ, Blase A, Ibrahim M, et al. Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1572–1576. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2191>
37. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):740–748. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.012>
38. Filatov MV, Landa SB, Pantina RA, Garmay YuP. Investigation of exosomes secreted by different normal and malignant cells in vitro and in vivo. *Clinical laboratory diagnostics*. 2010;(12):35–43. (In Russ.).
39. Nazimek K, Bryniarski K, Santocki M, Ptak W. Exosomes as mediators of intercellular communication: clinical implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(5):370–380. <https://doi.org/10.20452/pamw.2840>
40. Malek AV, Bershteyn LM, Filatov MV, Belyayev AM. Exosomal intercellular communications system and its role in the process of metastatic dissemination. *Oncology Questions*. 2014;60(4):429–437. (In Russ.).
41. Drake RR, Kislinger T. The proteomics of prostate cancer exosomes. *Expert Rev Proteomics*. 2014 Apr;11(2):167–177. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.890894>
42. Sato-Kuwabara Y, Melo SA, Soares FA, Calin GA. The fusion of two worlds: non-coding RNAs and extracellular vesicles--diagnostic and therapeutic implications (Review). *Int J Oncol*. 2015 Jan;46(1):17–27. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2712>
43. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate*. 2016 Sep;76(12):1078–1087. <https://doi.org/10.1002/pros.23191>
44. Chan TA, Glockner S, Yi JM, Chen W, Van Neste L, Cope L, et al. Convergence of mutation and epigenetic alterations identifies common genes in cancer that predict for poor prognosis. *PLoS Med*. 2008 May 27;5(5):e114. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050114>
45. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.013>
46. Van Neste L, Herman JG, Otto G, Bigley JW, Epstein JI, Van Criekinge W. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. *Prostate*. 2012 Aug 1;72(11):1248–1261. <https://doi.org/10.1002/pros.22459>
47. Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014 May 23;4:5012. <https://doi.org/10.1038/srep05012>
48. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delrée P, Delga A, McNeill SA, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):1110–1116. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.219>
49. Van Den Eeden SK, Lu R, Zhang N, Quesenberry CP, Shan J, Han JS, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):129–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.013>
50. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):123–131. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.030>
51. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jan;14(1):19–30. <https://doi.org/10.6004/jncn.2016.0004>
52. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, Lam LLC, Wang Q, Choeurng V, et al. Decipher Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. *Urology*. 2016 Apr;90:148–152. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.01.012>
53. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, Martin NE, Dehesi S, Lam LLC, et al. Ability of a Genomic Classifier to Predict Metastasis and Prostate Cancer-specific Mortality after Radiation or Surgery based on Needle Biopsy Specimens. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):845–852. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.05.009>

Информация об авторах:

Абоян Игорь Артемович – д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>, SPIN: 3327-2250, AuthorID: 693098

Федотова Екатерина Николаевна ✉ – биолог клинической лабораторной диагностики МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>, SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearchID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Пакус Сергей Михайлович – к.м.н., врач-уролог МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6468-5983>

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, зам. генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Филатова Елена Валерьевна – к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549, AuthorID: 794870, Scopus Author ID: 5719228349

Хомутенко Ирина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>, SPIN: 5401-5810, AuthorID: 735408

Комарова Екатерина Федоровна – профессор РАН, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearchID: T-4520-2019

Гуськова Наиля Катиловна – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979

Information about authors:

Igor A. Aboian – Dr. Sci. (Med.), professor, chief medical officer at the Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>, SPIN: 3327-2250, AuthorID: 693098

Ekaterina N. Fedotova ✉ – biologist at the clinical laboratory diagnostics Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-4806>, SPIN: 3000-9183, AuthorID: 1109849

Alexey N. Shevchenko – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Oncourology of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearchID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Sergei M. Pakus – Cand. Sci. (Med.), urologist at the Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6468-5983>

Alexei Yu. Maximov – Dr. Sci. (Med.), professor, deputy General Director for Advanced Scientific Research of the Department of Oncourology of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705, Scopus Author ID: 56579049500

Elena V. Filatova – Cand. Sci. (Med.), oncologist, research fellow at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549, AuthorID: 794870, Scopus Author ID 5719228349

Irina A. Khomutenko – Cand. Sci. (Med.), senior research fellow at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>, SPIN: 5401-5810, AuthorID: 735408

Ekaterina F. Komarova – Professor of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, SPIN: 1094-3139, AuthorID: 348709, ResearchID: T-4520-2019

Nailya K. Guskova – Cand. Sci. (Biol.), head of clinical diagnostic laboratory of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979

Вклад авторов:

Абоян И. А. – научное редактирование, оформление библиографии;

Федотова Е. Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;

Шевченко А. Н. – научное редактирование;

Пакус С. М. – сбор данных, написание текста, обработка материала, техническое редактирование;

Максимов А. Ю. – научное редактирование;

Филатова Е. В. – научное редактирование;

Хомутенко И. А. – научное редактирование;

Комарова Е. Ф. – научное редактирование, оформление библиографии;

Гуськова Н. К. – научное редактирование.

Authors contribution:

Aboian I. A. – scientific editing, bibliography design;

Fedotova E. N. – collection, analysis and interpretation of data, material processing, article preparation, text writing and technical editing, bibliography design;

Shevchenko A. N. – scientific editing;

Pakus S. M. – collection of data, material processing, article preparation, text writing and technical editing;

Maximov A. Yu. – scientific editing;

Filatova E. V. – scientific editing;

Khomutenko I. A. – scientific editing;

Komarova E. F. – scientific editing, bibliography design;

Guskova N. K. – scientific editing.



КАДРОВАЯ ПОЛИТИКА В УЧРЕЖДЕНИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ

А. В. Кукурика✉

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, г. Макеевка, Украина

✉ nastya_kukurika@mail.ru

Резюме

В статье проанализирована действующая кадровая политика локальной организации здравоохранения. Выполнен SWOT-анализ управления персоналом, раскрыта основная проблематика системы менеджмента медицинского учреждения. Сформулированы стратегии развития и алгоритм по совершенствованию кадровой политики в целях повышения эффективности управления и качества оказания медицинской помощи населению.

Цель исследования. Анализ действующей кадровой политики, SWOT-анализ управления персоналом, разработка стратегий развития и комплекса практических рекомендаций по совершенствованию системы менеджмента государственного учреждения здравоохранения при обеспечении высокого качества медицинских услуг населению.

Материалы и методы. Проведен анализ кадровой политики в учреждении фтизиатрического профиля (Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, Донецкая область), проанкетированы руководители основных структурных подразделений. Результаты анализа структурированы с помощью шкалы SWOT.

Результаты. Исходя из результатов социологического опроса выявлены основные преимущества и недостатки кадровой политики, составлена матрица SWOT-анализа, разработаны стратегии развития бюджетного учреждения здравоохранения. Стратегия прорыва основывается на совершенствовании материально-технической базы, привлечении финансирования и инвестиций, повышении оперативности и качества противотуберкулезной помощи на региональном уровне с помощью информационных технологий, в то время как стратегия выживания – на повышении дохода сотрудников здравоохранения, социальной защищенности, улучшении условий труда и разработке системы мотивации персонала. К числу основных рекомендаций отнесены увеличение штата сотрудников, создание стратегии формирования квалифицированных кадров, улучшение качества рабочей среды, создание благоприятного психоэмоционального климата, разработка эффективной системы стимулирующих выплат.

Заключение. Медицинская отрасль остро нуждается в модернизации с целью совершенствования кадровых процессов, финансово-экономического и нормативно-правового обеспечения. Проведенное исследование и разработанные рекомендации окажут благоприятное влияние на достижение главной стратегической цели – улучшения здоровья и качества жизни населения государства.

Ключевые слова:

кадровая политика, здравоохранение, управление персоналом, менеджмент, квалификация

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна – врач-фтизиатр Городского противотуберкулезного диспансера г. Макеевки, г. Макеевка, Украина.

Адрес: 51005677, Украина, г. Макеевка, ул. Сормовская, д. 7

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>

SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кукурика А. В. Кадровая политика в учреждении здравоохранения как фактор повышения эффективности управления. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(4): 109–117. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-11>.

Статья поступила в редакцию 09.06.2021; одобрена после рецензирования 18.10.2021; принята к публикации 10.12.2021.

© А. В. Кукурика, 2021

HUMAN RESOURCES IN A HEALTHCARE INSTITUTION AS THE MANAGEMENT EFFICACY IMPROVEMENT FACTOR

A. V. Kukurika ✉

Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeyevka, Ukraine

✉ nastya_kukurika@mail.ru

Abstract

The article analyzes the current HR of the local healthcare organization. There was carried a SWOT-analysis of personnel management has been out, disclosed the main problems of the management system of a medical institution. Development strategies and an algorithm for improving personnel policy are formulated in order to increase the efficiency of management and the quality of medical care to the population.

Purpose of the study. Is to analyze the current personnel policy, SWOT-analysis of personnel management, develop a strategies and set of practical recommendations for improving the management system of a public health institution while ensuring high quality medical services to the population.

Materials and methods. An analysis of the personnel policy in a phthisiatric institution (Makeevka Municipal TB Dispensary, Donetsk region) was carried out, the heads of the main structural divisions were questioned. The analysis results are structured using the SWOT scale.

Results. Based on the results of the sociological survey, the main advantages and disadvantages of personnel policy were identified, a SWOT analysis matrix was drawn up, and strategies for the development of a budgetary healthcare institution were developed. The breakthrough strategy is based on improving the material and technical base, attracting funding and investment, increasing the speed and quality of TB care at the regional level using information technology, while the survival strategy is based on increasing the income of health workers, social protection, improving working conditions and developing personnel motivation systems. The main recommendations include increasing the number of employees, creating a strategy for the formation of qualified personnel, improving the quality of the working environment, creating a favorable psycho-emotional climate, and developing an effective system of incentive payments.

Conclusion. The medical industry is in dire need of modernization in order to improve personnel processes, financial, economic and regulatory support. The conducted research and developed recommendations will have a beneficial effect on the achievement of the main strategic goal – improving the health and quality of life of the population of the state.

Keywords:

human resources, healthcare, personnel management, management, qualification

For correspondence:

Anastasiya V. Kukurika – phthisiatrician, Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeyevka, Ukraine.

Address: 7 Sormovskaya st., Makeevka 51005677, Ukraine

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>

SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kukurika A. V. Human resources in a healthcare institution as the management efficacy improvement factor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(4): 109–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-11>.

The article was submitted 09.06.2021; approved after reviewing 18.10.2021; accepted for publication 10.12.2021.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Управление учреждением здравоохранения является сложным процессом, основанным на оптимальных решениях с поправкой на внутренние потребности организации и меняющиеся факторы рыночной экономики [1; 2]. Достижение целей любой организации зависит от уровня компетенции, квалификации, дисциплины, приверженности к работе, навыка коллективного труда и как следствие – способности решать проблемы, формирования межличностных отношений, мотивации коллектива, восприимчивости к саморазвитию персонала и руководящего состава [3].

Кадровая политика представляет собой комплекс мероприятий по управлению персоналом с использованием управленческих методов, подходов, технологий, включающих определение целей, задач, ключевых вопросов, составляющих основу деятельности по развитию трудового потенциала, направленных на создание квалифицированного управленческого звена, коллектива профессионалов, способного выполнять поставленные задачи в рамках стратегии организации здравоохранения [4; 5].

Многие предприятия испытывают определённые затруднения, осуществляя управление человеческими ресурсами, преодоление которых возможно за счёт использования возможностей кадрового консалтинга [6; 7]. Основная задача руководителей на практике состоит в оптимизации процессов управления кадровым составом и повышении эффективности системы управления [8]. Количественно-качественный состав медицинского персонала, его квалификация и морально-нравственные установки – это важнейшие атрибуты эффективной системы здравоохранения и политики по охране здоровья населения государства [9].

Решение актуальных проблем управления персоналом возможно при совершенствовании кадровых процессов в медицинских организациях и в системе здравоохранения в целом [10]. Поддержание высокого профессионального уровня не только руководящего состава, но и рядового персонала медицинских учреждений лежит в основе развития здравоохранения как социального института [11]. Сегодня можно выделить следующие основополагающие направления кадровой политики отрасли бюджетного здравоохранения [12]:

1. Определение оптимальной численности и структуры кадров, модернизация рабочих мест, привлечение высококвалифицированных специалистов.
2. Профессиональное и личностное развитие сотрудников, совершенствование программ подготовки и переподготовки персонала, внедрение инновационных медицинских технологий.
3. Модернизация системы коммуникаций, повышение вовлеченности сотрудников и формирование

эффективной команды для решения задач медицинской организации.

4. Оптимизация рабочего процесса за счет продуктивного использования времени, распределения обязанностей.
5. Развитие эффективной системы мотивации и стимулирования персонала, соответствующей условиям труда.

Реализация трудового потенциала учреждений здравоохранения в рамках кадровой политики, построенной на современных принципах менеджмента, лежит в основе обеспечения населения качественной медицинской помощью. В настоящее время отсутствует научно-обусловленная концепция кадрового консалтинга для медицинской сферы, что обуславливает актуальность реформирования кадровой политики здравоохранения и разработки системы управления персоналом с учетом специфики деятельности медицинских организаций [13; 14].

Цель исследования: провести анализ действующей кадровой политики, SWOT-анализ управления персоналом, разработать стратегии развития и комплекс практических рекомендаций по совершенствованию системы менеджмента государственного учреждения здравоохранения при обеспечении высокого качества медицинских услуг населению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ кадровой политики в Городском противотуберкулезном диспансере г. Макеевки. В течение первого квартала 2021 г. проанкетированы 6 руководителей структурных подразделений (диспансерные отделения, рентгенологическое отделение, клинко-диагностическая лаборатория). Среди руководителей преобладали женщины (80 %). По возрастному критерию группу сотрудников до 30 лет составили 10 %, от 31 до 50 лет – 50 %, более 50 лет – 40 %. В ходе исследования проанализированы факторы управления, составлена матрица SWOT-анализа (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования руководители отмечают кадровый дефицит, в 90 % структурные подразделения укомплектованы не полностью, а удельный вес молодых специалистов до 30 лет составляет лишь 10 %. По мнению опрошенных, половина (50 %) сотрудников имеют высокий уровень квалификации, 40 % – средний. Установлено, что медицинские работники регулярно повышают уровень квалификации, среди наиболее распространенных форм – саморазвитие с использованием сети Интернет и наставни-

чество (90 %), курсы переподготовки и повышения квалификации (80 %), менее популярны участие в научных мероприятиях (50 %) и самостоятельная научная деятельность (10 %).

Среди руководителей в течение последних пяти лет 90 % проходили курсы повышения квалификации, 60 % имеют высшую квалификационную кате-

горию, однако всего 20 % имеют профессиональное образование в сфере менеджмента и 20 % ведут собственную научно-исследовательскую деятельность. Большинство (80 %) анкетированных при управлении ориентируются на собственный опыт, 40 % – на знания, приобретенные на курсах повышения квалификации, 30 % – на информацию из литературных

Таблица 1. SWOT-анализ факторов управления
Table 1. SWOT-analysis of management factors

S (strengths) – сильные стороны	W (weaknesses) – слабые стороны
Высококвалифицированный персонал / Highly qualified staff	Кадровый дефицит, высокий процент совместительства / Personnel shortage, high percentage of part-time work
Хорошая репутация врачей / The good reputation of doctors	Слабая материально-техническая база / Poor material and technical base
Периодическое повышение квалификации и сертификации кадров / Regular professional development and certification of personnel	Отсутствие у руководителей профессионального образования в сфере управления / Lack of professional education in the field of management among managers
Четкий алгоритм взаимодействия структурных подразделений / A clear algorithm for the interaction of structural units	Отсутствие капитального ремонта, изношенность оборудования / Lack of major repairs, worn-out equipment
Продуктивность использования рабочего времени / Work time management efficacy	Недостаточно развитая система коммуникаций внутри организации, отсутствие командной работы / Insufficiently developed communication system within the organization, lack of teamwork
Надбавки за вредный стаж / Allowances for harmful work experience	Отсутствие мотивационных стимулов, низкий уровень средней заработной платы / Lack of motivational incentives, low average salary
Общая цель, поставленная перед коллективом / A common goal set for the team	Отсутствие деятельности, приносящей доход / Lack of income-generating activities
Стабильное бюджетное финансирование / Stable budget financing	Отсутствие интеграции между медицинскими информационными системами / Lack of integration between medical information systems
O (opportunities) – возможности	T (threats) – угрозы
Реформирование системы здравоохранения / Healthcare system reforming	Ухудшение общей эпидемиологической ситуации / Deterioration of the general epidemiological situation
Получение образования в сфере управления / Getting an education in the field of management	Износ оборудования / Equipment wear and tear
Привлечение молодых специалистов в отрасль / Attracting young professionals into the industry	Выполнение планов, зависимость от вышестоящих органов / Implementation of plans, dependence on higher authorities
Обновление материально-технической базы / Updating the material and technical base	Отток медицинских кадров из региона, их старение / Outflow of medical personnel from the region, their aging
Осуществление деятельности, приносящей доход / Implementation of income-generating activities	Отсутствие территориальной доступности медицинского учреждения / Lack of territorial accessibility of a medical institution
Развитие «электронного здравоохранения» / Development of "e-health"	Социальная незащищенность медицинских работников / Social insecurity of medical workers
Разработка гибкой системы мотивации / Development of a flexible motivation system	Недостаточность государственного финансирования / Insufficient state funding
Отсутствие конкуренции, возможность обслуживания населения всего города / Lack of competition, the ability to serve the population of the entire city	Сырьевая зависимость от зарубежных поставщиков / Raw material dependence on foreign providers

Таблица 2. Результаты анкетирования руководителей структурных подразделений
 Table 2. Results of the questionnaire survey of heads of structural divisions

Критерий / Criteria	Варианты ответов / Answer options	Количество, % / Quantity, %
Обеспеченность структурного подразделения кадрами / Staffing of the structural unit	Нехватка / Lack	90
	Достаток / Prosperity	10
Уровень квалификации сотрудников / Staff qualification level	Высокий / High	50
	Средний / Mild	40
	Низкий / Low	10
Способы повышения уровня квалификации сотрудников / Staff qualification level improvement ways	Посещение научных конференций, семинаров, форумов / Attending scientific conferences, seminars, forums	50
	Плановые курсы повышения квалификации, переподготовки / Scheduled refresher courses, retraining	80
	Научно-исследовательская работа (написание статей, диссертаций, образовательная деятельность) / Research work (writing articles, dissertations, educational activities)	10
	Саморазвитие с использованием сети Интернет, наставничество более опытных коллег / Self-development using the Internet, mentoring of more experienced colleagues	90
Уровень квалификации руководителей / The level of qualification of directors	Повышение квалификации, профессиональная подготовка, стажировка в течение последних 5 лет / Professional development, professional training, internship during the last 5 years	90
	Профессиональное образование в области менеджмента в здравоохранении / Professional education in the field of management in healthcare	20
	Научно-исследовательская работа / Scientific work	20
	Высшая квалификационная категория / The highest qualification category	60
Опыт в управлении руководителями / Management experience among directors	Профессиональное образование (менеджмент) / Professional education (management)	10
	Собственный опыт / Personal experience	80
	Саморазвитие (литература, тренинги) / Self-development (literature, trainings)	30
	Курсы повышения квалификации / Advanced training courses	40
Коллективная работа, корпоративная культура / Team work, corporative culture	Присутствует / Is present	40
	Отсутствует / Absent	60
Продуктивность использования рабочего времени / Work time management efficacy	Присутствует / Is present	80
	Отсутствует / Absent	20
Использование методов мотивации / Applying motivational methods	Присутствует / Is present	40
	Отсутствует / Absent	60
Пути повышения эффективности управления / Ways to improve management efficacy	Поддержание межличностных взаимоотношений / Maintaining interpersonal relationships	100
	Обмен мнениями с сотрудниками / Exchange of opinions with employees	80
	Ориентация на сильные стороны сотрудников при делегировании полномочий / Focus on the strengths of employees when delegating authority	80
	Преемственность, ротация кадров / Succession, staff rotation	60
	Адаптация и ориентация новых сотрудников / Adaptation and orientation of new employees	80

источников или дополнительных образовательных площадок, 10 % – на полученное образование.

Также 80 % руководителей отмечают, что рабочее время используется продуктивно, однако только 40 % считают, что в коллективе присутствует слаженное взаимодействие сотрудников и корпоративная культура. Систему мотивации внедряют лишь 40 % руководителей, следствием чего может являться отсутствие самоотдачи и неблагоприятный психоэмоциональный климат в коллективе.

В свою очередь абсолютное большинство руководителей стараются повысить эффективность управления путем формирования доверительных отношений с сотрудниками, преемственности, наставничества, принятия рациональных решений, профессиональной ориентации респондентов (табл. 2).

Исходя из результатов социологического опроса, выявлены основные преимущества и недостатки кадровой политики бюджетного учреждения здравоохранения. Исследование экономической эффективности медицинских учреждений имеет высокую актуальность, а универсальным методом оценки выступает SWOT-анализ [15; 16]. Разработаны стратегические цели и задачи учреждения здравоохранения (табл. 3).

Перед действующей системой здравоохранения встает нелегкая задача адаптации к нынешним экономическим условиям путем системной перестройки и совершенствования механизмов ее государственного регулирования, реализации концепции интегрированного развития медицинских кадров, от которых зависит выполнение задач организации [17]. Инновационное развитие сферы медицины предполагает комплексное приложение усилий и ресурсов на совершенствование кадровых процессов, финансово-экономическое и нормативно-правовое обеспечение модернизации отрасли [18; 19]. Реорганизация кадровой политики здравоохранения в соответствии с современными доктринами управления человеческими ресурсами станет ключевым фактором повышения эффективности деятельности медицинских организаций и качества оказания медицинской помощи населению [20]. Реформирование медицинской отрасли должно разрабатываться и реализовываться с учетом специфики муниципальных нужд [21].

Таким образом, на основании выявленных недостатков в системе менеджмента бюджетного учреждения здравоохранения разработаны ключевые

Таблица 3. Стратегии развития учреждения здравоохранения
Table 3. Health care institution development strategies

Стратегия SO (стратегия прорыва) / SO strategy (the breakthrough strategy)	Стратегия WO (стратегия переходного периода №2) / WO strategy (transitional period strategy No. 2)
1. Совершенствование компьютеризации и программного обеспечения для оптимизации рабочего процесса. 2. Привлечение финансирования и инвестиций для реализации поставленных целей. 3. Повышение оперативности и качества противотуберкулезной помощи на региональном уровне средствами современных информационных технологий на основе единого медицинского пространства. / 1. Improvement of computerization and software to optimize the workflow. 2. Attracting financing and investments for the implementation of the set goals. 3. Improving the efficiency and quality of TB care at the regional level by means of modern information technologies based on a single medical space.	1. Привлечение финансовых средств в отрасль в рамках государственных программ. 2. Нормативно-правовое регулирование платных услуг в государственных учреждениях здравоохранения. 3. Создание единого информационного пространства. Закупка современного диагностического оборудования, освоение новых технологий для улучшения качества оказания медицинской помощи населению. / 1. Attracting financial resources to the industry within the framework of state programs. 2. Regulatory and legal regulation of paid services in public health institutions. 3. Creation of a unified information space. Purchase of modern diagnostic equipment, development of new technologies to improve the quality of medical care to the population.
Стратегия ST (стратегия переходного периода №1) / ST strategy (transitional period No. 1)	Стратегия WT (стратегия выживания) / WT strategy (Survival strategy)
1. Преодоление финансового кризиса. 2. Проведение санитарно-просветительской работы, повышение самоосознанности населения. 3. Повышение доступности медицинской помощи для населения за счет создания мобильной поликлиники. / 1. Overcoming the financial crisis. 2. Carrying out sanitary and educational work, increasing self-awareness of the population. 3. Increasing the availability of medical care for the population through the creation of a mobile polyclinic.	1. Повышение заработной платы сотрудникам здравоохранения. 2. Разработка гибкой системы мотивации персонала. 3. Повышение социальной защищенности, улучшение условий труда. / 1. Salary increase for healthcare employees. 2. Development of a flexible staff motivation system. 3. Increasing social security, improving working conditions.

практические рекомендации для повышения эффективности осуществления функции управления:

1. Увеличение штата сотрудников: планирование количественного состава персонала, привлечение молодых специалистов в отрасль, совершенствование системы найма и отбора.
2. Создание стратегии формирования квалифицированных кадров: подготовка, переподготовка, определение потребности в обучении кадров, формирование заинтересованности в саморазвитии и научной деятельности, правильный выбор форм и методов подготовки, программно-методического и материально-технического обеспечения процесса обучения. Создание системы служебно-профессионального продвижения персонала (карьерограммы), мониторинг профессиональной пригодности сотрудников, внедрение важности обучения для карьерного роста.
3. Улучшение качества рабочей среды. Выполнение капитального ремонта здания, оснащение компьютеризированной современной техникой, диагностическим оборудованием.
4. Создание благоприятного психоэмоционального климата. Повышение престижности работы врача, решение проблемы межличностной совместимости персонала при выполнении групповых задач, заинтересованность в командной работе, созда-

ние доверительных отношений с руководителями, обеспечение правовой и социальной защиты, страхования, мероприятий по охране труда.

5. Разработка эффективной системы мотивации и стимулирующих выплат, учитывающих взаимосвязь между затраченными работником усилиями и результатом труда, различия в объеме работ, дифференцировка и тесная связь заработной платы с конечными результатами труда.
6. Изыскание средств для финансирования обучения, поощрительных выплат, улучшения условий труда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективный анализ проблем в управлении персоналом, опирающийся только на результаты социологического опроса, затруднителен, однако приведенные данные свидетельствуют о продуктивных взглядах руководителей на построение эффективной системы кадрового менеджмента. Проведенное исследование и разработанные рекомендации по совершенствованию системы управления медицинским учреждением окажут благоприятное влияние на достижение главной стратегической цели – улучшения здоровья и качества жизни населения государства.

Список источников

1. Попсуйко А. Н., Данильченко Я. В., Бацина Е. А., Карась Д. В., Крючков Д. В., Артамонова Г. В. Технологии управления: от теории к практике применения в учреждениях здравоохранения. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2020;66(5):2. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-5-2>
2. Figueroa CA, Harrison R, Chauhan A, Meyer L. Priorities and challenges for health leadership and workforce management globally: a rapid review. BMC Health Serv Res. 2019 Apr 24;19(1):239. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4080-7>
3. George AS, Campbell J, Ghaffar A, HPSR HRH reader collaborators. Advancing the science behind human resources for health: highlights from the Health Policy and Systems Research Reader on Human Resources for Health. Hum Resour Health. 2018 Aug 14;16(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12960-018-0302-z>
4. Шейман И. М., Сажина С. В. Кадровая политика в здравоохранении: как преодолеть дефицит врачей. Мир России. 2018;27(3):130–153. <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2018-27-3-130-153>
5. Hopkins J, Fassiotto M, Ku MC, Mammo D, Valentine H. Designing a physician leadership development program based on effective models of physician education. Health Care Manage Rev. 2018 Dec;43(4):293–302. <https://doi.org/10.1097/hmr.000000000000146>
6. Хараз А. Д., Маклакова Ю. Современные управленческие технологии в здравоохранении. Московская медицина. 2019;33(5):6–13.
7. Laugesen MJ. Human Resources in Health Care Systems: Reflecting on “Cross-National Comparisons of Human Resources for Health – what can we learn?” Health Econ Policy Law. 2015 Oct;10(4):375–379. <https://doi.org/10.1017/S1744133115000080>
8. Вафин А. Ю., Фахрутдинова Е. В., Шавалиев Р. Ф., Куликов О. В. Стратегия управления персоналом детской региональной многопрофильной клиники. Вестник современной клинической медицины. 2018;11(1):79–85. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(1\).79-85](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(1).79-85)
9. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016. Доступно по: https://www.who.int/hrh/resources/global_strategy_workforce2030_14_print.pdf. Дата обращения: 18.10.2021.
10. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Geneva, Switzerland:

World Health Organization. 2017. Доступно по: https://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/alliancehpsr_rrguide_trainingslides.pdf?ua=1. Дата обращения: 18.10.2021.

11. Tursunbayeva A. Human resource technology disruptions and their implications for human resources management in healthcare organizations. *BMC Health Serv Res.* 2019 Apr 29;19(1):268. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4068-3>

12. Бедорева И. Ю., Шалыгина Л. С., Казаков Р. А., Соколов С. В., Латуха О. А., Гусев А. Ф. Основные пути решения проблем кадровой политики в концепции устойчивого развития медицинской организации. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(6):33.

13. Белостоцкий А. В., Гриднев О. В., Гришина Н. К., Значкова Е. А. Актуальные вопросы развития кадрового потенциала в здравоохранении. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2016;24(4):230–235. <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2016-24-4-230-235>

14. Reich MR, Javadi D, Ghaffar A. Introduction to the Special Issue on “Effective Leadership for Health Systems.” *Health Syst Reform.* 2016 Jul 2;2(3):171–175. <https://doi.org/10.1080/23288604.2016.1223978>

15. Садовская М. А., Новиков А. Ю. SWOT-анализ в здравоохранении как инструмент повышения устойчивости и эффективности сферы оказания медицинских услуг. *The scientific heritage.* 2019;42-2(42):64–69.

16. Мороз И. Н. Использование SWOT-анализа в учреждении здравоохранения при внедрении телеконсультирования. *Проблемы здоровья и экологии.* 2019;3(61):85–91.

17. Осипова Е. З. Менеджмент и маркетинг знаний как ключевые факторы конкурентоспособности медицинских учреждений. *Экономика: вчера, сегодня, завтра.* 2019;9(5-1):319–325.

18. Лучкина В. В. Индивидуальное планирование развития персонала предприятия. *Лидерство и менеджмент.* 2016;3(2):133–148. <https://doi.org/10.18334/lim.3.2.35379>

19. El Arnaout N, Chehab RF, Rafii B, Alameddine M. Gender equity in planning, development and management of human resources for health: a scoping review. *Hum Resour Health.* 2019 Jul 11;17(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12960-019-0391-3>

20. Титор С. Е., Линькова И. В. Управление формированием профессиональных компетенций в сфере здравоохранения. *Вестник Московского университета МВД России.* 2018;3:88–94.

21. Кузнецов Д. А. Управление персоналом организации: его сущность, основные проблемы и новые подходы их решения. *Лидерство и менеджмент.* 2016;3(3):159–170. <https://doi.org/10.18334/lim.3.3.36157>

References

1. Popsujko AN, Danilchenko YV, Batsina EA, Karas DV, Kryuchkov DV, Artamonova GV. Management technologies: from theory to practical application in health care institutions. *Social aspects of population health [serial online]* 2020;66(5):2. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-5-2>

2. Figueroa CA, Harrison R, Chauhan A, Meyer L. Priorities and challenges for health leadership and workforce management globally: a rapid review. *BMC Health Serv Res.* 2019 Apr 24;19(1):239. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4080-7>

3. George AS, Campbell J, Ghaffar A, HPSR HRH reader collaborators. Advancing the science behind human resources for health: highlights from the Health Policy and Systems Research Reader on Human Resources for Health. *Hum Resour Health.* 2018 Aug 14;16(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12960-018-0302-z>

4. Sheiman IM, Sazhina SV. Human Resource Policies in the System of Health Provision: Overcoming the Shortage of Physicians. *Universe of Russia.* 2018;27(3):130–153. (In Russ.). <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2018-27-3-130-153>

5. Hopkins J, Fassiotto M, Ku MC, Mammo D, Valentine H. Designing a physician leadership development program based on effective models of physician education. *Health Care Manage Rev.* 2018 Dec;43(4):293–302. <https://doi.org/10.1097/hmr.000000000000146>

6. Kharaz AD, Maklakova Yu. Modern management technologies in healthcare. *Moscow medicine.* 2019;33(5):6-13. (In Russ.).

7. Laugesen MJ. Human Resources in Health Care Systems: Reflecting on “Cross-National Comparisons of Human Resources for Health – what can we learn?” *Health Econ Policy Law.* 2015 Oct;10(4):375–379. <https://doi.org/10.1017/S1744133115000080>

8. Vafin AU, Fakhrutdinova EV, Shavaliyev RF, Kulikov OV. Human resource management strategy in regional children’s hospital. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2018;11(1):79–85. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(1\).79-85](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(1).79-85)

9. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2016. Available at: https://www.who.int/hrh/resources/global_strategy_workforce2030_14_print.pdf. Accessed:18.10.2021.

10. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2017. Available at: https://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/alliancehpsr_rrguide_trainingslides.pdf?ua=1. Accessed:18.10.2021.

11. Tursunbayeva A. Human resource technology disruptions and their implications for human resources management in healthcare organizations. *BMC Health Serv Res.* 2019 Apr 29;19(1):268. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4068-3>

12. Bedoreva IYu, Shalygina LS, Kazakov RA, Sokolov SV, Latukha OA, Gusev AF. Solving the problems concerning staff policy in the concept of sustainable development of medical organization today. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(6):33. (In Russ.).
13. Belostotskii AV, Gridnev OV, Grishina NK, Znachkova EA. The actual issues of development of manpower potential in health care. *Problems of Social Hygiene, Health Care and the History of Medicine*. 2016;24(4):230–235. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1016/0869-866X-2016-24-4-230-235>
14. Reich MR, Javadi D, Ghaffar A. Introduction to the Special Issue on “Effective Leadership for Health Systems.” *Health Syst Reform*. 2016 Jul 2;2(3):171–175. <https://doi.org/10.1080/23288604.2016.1223978>
15. Sadovskaya MI, Novikov AU. SWOT-analysis in healthcare as a tool to increase the sustainability and effectiveness of the provision of medical services. *The Scientific Heritage*. 2019;42-2(42):64–69. (In Russ.).
16. Moroz IN. The Application of SWOT-analysis in a Healthcare Institution During the Implementation of Teleconsulting. *Health and Ecology Issues*. 2019;3(61):85–91. (In Russ.).
17. Osipova EZ. Improving the management system of a modern medical institution. *Economics: Yesterday, Today and Tomorrow*. 2019;9(5-1):319–325. (In Russ.).
18. Luchkina VV. Individual planning of personnel development. *Leadership and Management*. 2016; 3(2):133–148. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18334/lim.3.2.35379>
19. El Arnaout N, Chehab RF, Rafii B, Alameddine M. Gender equity in planning, development and management of human resources for health: a scoping review. *Hum Resour Health*. 2019 Jul 11;17(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12960-019-0391-3>
20. Titor SE, Lin'kova IV. Management of formation of professional competences in the sphere of health care. *Bulletin of the Moscow University of the Ministry of Internal Affairs of Russia*. 2018;3:88–94. (In Russ.).
21. Kuznetsov DA. Personnel management of the organization: its essence, the main problems and new approaches to solution. *Leadership and Management*. 2016;3(3):159–170. (In Russ.). <https://doi.org/10.18334/lim.3.3.36157>

Информация об авторе:

Кукурика Анастасия Владимировна ✉ – врач-фтизиатр Городского противотуберкулезного диспансера г. Макеевки, г. Макеевка, Украина. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>, SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

Information about author:

Anastasiya V. Kukurika ✉ – phthisiatrician, Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeyevka, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3383-7723>, SPIN: 7973-8162, AuthorID: 1107793

Вклад автора:

Кукурика А. В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, подготовка статьи, редактирование, оформление библиографии.

Author contribution:

Kukurika A. V. – concept and design of the study, analysis and interpretation of data, text writing, material processing, article preparation, editing, bibliography design.

LANCET

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

and DYS392 is 11
one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is in the known group R1b. If DYS426 is 12, one is in the known group R1b. If DYS426 is 12, one is in the known group R1b.

На острие медицинских технологий



Средства
визуализации



Менеджмент крови



Пульмонология



Анестезиология
и реаниматология



Онкология



Орфанные
заболевания



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%,
24-месячной ВБП 42%
и 24-месячной ОВ 64%**
в 1 линии терапии пациентов
с метастатической меланомой кожи

Высокие показатели эффективности
в минимальной дозировке 1 мг/кг
1 раз в 2 недели³

FORTECA — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) —
для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Стройковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб — что нам известно?».
3. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®.
Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU FOR.00009.05.03.2020.

BIOCAD