

Влияние вариантов лучевого лечения на урокиназную систему активации плазминогена в крови больных с метастатическим поражением головного мозга

И. А. Горошинская[✉], А. А. Бабасинов, И. В. Каплиева, Е. М. Франциянц, Э. Е. Росторгуев,
Л. К. Трепитаки, Ю. А. Петрова, Ю. А. Фоменко, Д. С. Петров,
А. Н. Шевченко, Л. Ю. Владимирова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ iagor17@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Изучить влияние разных вариантов лучевого лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга на показатели урокиназной системы активации фибринолиза.

Пациенты и методы. По вариантам лечения 38 пациентов с метастатическим поражением головного мозга были разделены на три группы: контрольная – стереотаксическая радиотерапия на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной дозы 30 Гр; группа сравнения – после сеанса предоперационной радиохирургии с РОД 10–15 Гр через 24 ч удалялся метастатический очаг; основная группа – проводилась стажированная радиохирургия (СРХ) в 3 этапа с РОД 10 Гр и интервалом между сеансами 14 дней (всего 30 Гр). В плазме крови исследовали активность и содержание активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) и уровень его клеточного рецептора (uPAR). Результаты сопоставлялись с данными 18 человек без онкологической патологии (доноры).

Результаты. До лечения в крови пациентов установлено снижение содержания uPA относительно показателей у доноров в среднем в 3,6 раза, содержания uPAR – в 1,8 раза ($p = 0,0000$), что сопровождалось более чем двукратным снижением активности и содержания основного ингибитора активаторов плазминогена 1-го типа (PAI-1). Только при СРХ наблюдалось повышение активности и содержания uPA на этапах лечения, в результате чего через месяц активность uPA была выше, чем в контрольной группе в 2,7 раз ($p = 0,0000$), а содержание uPA – относительно группы сравнения в 1,2 раза ($p = 0,031$), что сопровождалось нормализацией содержания uPAR. Также только в основной группе отмечена нормализация активности ингибитора активаторов плазминогена PAI-1 сразу после окончания лечения и через месяц, а его содержание сохранялось на постоянном уровне в отличие от контрольной группы, где выявлено падение, и группы сравнения – увеличение содержания с потерей активности на 3-и сутки после операции. При этом в контрольной группе наблюдался выраженный дисбаланс урокиназной системы, о чем свидетельствовал подсчет коэффициентов соотношения uPA и uPAR.

Заключение. Выявленные различия в направленности изменений компонентов урокиназной системы при разных вариантах лучевого лечения согласуются с лучшей клинической эффективностью разработанного и запатентованного метода СРХ при лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, стажированная радиохирургия, активатор плазминогена урокиназного типа, рецептор урокиназного активатора, ингибитор активаторов плазминогена

Для цитирования: Горошинская И. А., Бабасинов А. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Росторгуев Э. Е., Трепитаки Л. К., Петрова Ю. А., Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Шевченко А. Н., Владимирова Л. Ю. Влияние вариантов лучевого лечения на урокиназную систему активации плазминогена в крови больных с метастатическим поражением головного мозга. Южно-Российский онкологический журнал. 2026; 7(1): 24-38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-2> EDN: GSREMU

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
E-mail: iagor17@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №27 от 09.09.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: автор статьи Л. Ю. Владимирова является членом редколлегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 08.08.2025; одобрена после рецензирования 09.02.2026; принята к публикации 27.02.2026.

© Горошинская И. А., Бабасинов А. А., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Росторгуев Э. Е., Трепитаки Л. К., Петрова Ю. А., Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Шевченко А. Н., Владимирова Л. Ю., 2026

The influence of radiation treatment options on the urokinase system of plasminogen activation in the blood of patients with metastatic brain lesions

I. A. Goroshinskaya[✉], A. A. Babasinov, I. V. Kaplieva, E. M. Frantsiyants, E. E. Rostorguev, L. K. Trepitaki, Yu. A. Petrova, Yu. A. Fomenko, D. S. Petrov, A. N. Shevchenko, L. Yu. Vladimirova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
[✉] iagor17@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To investigate the effects of different radiotherapeutic modalities on parameters of the urokinase-type plasminogen activation system of fibrinolysis in the blood of patients with metastatic brain tumors (MBT).

Patients and methods. According to treatment modality, 38 patients with MBT were divided into three groups: the control group received stereotactic radiotherapy to the bed of the resected metastasis with a single focal dose (SFD) of 6 Gy to a total dose of 30 Gy; the comparison group underwent a session of preoperative radiosurgery with an SFD of 10–15 Gy followed by surgical resection of the metastatic lesion 24 h later; the main group received staged radiosurgery (SRS) in three stages with an SFD of 10 Gy and 14-day intervals between sessions (total dose, 30 Gy). The activity and concentration of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and the level of its cellular receptor (uPAR) were measured in blood plasma. The results were compared with those obtained from 18 donors without malignant disease.

Results. Before treatment, patients demonstrated a 3.6-fold decrease in plasma uPA concentration and a 1.8-fold decrease in uPAR levels compared with donors ($p < 0.0001$), which was accompanied by a more than twofold reduction in the activity and concentration of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). An increase in uPA activity and concentration during treatment was observed only in the SRS group; as a result, one month after treatment, uPA activity was 2.7-fold higher than in the control group ($p < 0.0001$), and uPA concentration was 1.2-fold higher than in the comparison group ($p = 0.031$), which was accompanied by normalization of uPAR levels.

Normalization of PAI-1 activity immediately after treatment and one month later was observed only in the main group, while its concentration remained stable. In contrast, the control group exhibited a decrease in PAI-1 concentration, whereas the comparison group showed an increase in PAI-1 concentration with a loss of activity on postoperative day 3. In the control group, a pronounced imbalance of the urokinase system was observed, as evidenced by the calculated uPA/uPAR ratios.

Conclusion. The observed differences in the direction of changes in the components of the urokinase system under different radiotherapy modalities are consistent with the superior clinical effectiveness of the developed and patented SRS method in the treatment of patients with MBT.

Keywords: metastatic brain damage, staged radiosurgery, urokinase-type plasminogen activator, urokinase activator receptor, plasminogen activator inhibitor

For citation: Goroshinskaya I. A., Babasinov A. A., Kaplieva I. V., Frantsiyants E. M., Rostorguev E. E., Trepitaki L. K., Petrova Yu. A., Fomenko Yu. A., Petrov D. S., Shevchenko A. N., Vladimirova L. Yu. The influence of radiation treatment options on the urokinase system of plasminogen activation in the blood of patients with metastatic brain lesions. South Russian Journal of Cancer. 2026; 7(1): 24-38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-2> EDN: GSREMU

For correspondence: Irina A Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 14 liniya str., 63, Rostov-on-Don, 344037 Russian Federation
E-mail: iagor17@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the meeting protocol No. 27 dated September 9, 2022). Written informed consent was obtained from all study participants.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Liubov Yu. Vladimirova is the Member of the Editorial Board of the Journal «South Russian Journal of Cancer» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 08.08.2025; approved after reviewing 09.02.2026; accepted for publication 27.02.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди ферментативных систем, задействованных в процессе канцерогенеза, одна из ведущих ролей отводится системе активации плазминогена и плазмину, который представляет собой наиболее значимый фермент в системе фибринолиза. Как известно, фибринолиз, являющийся частью гомеостаза, выполняет важную защитную функцию – предотвращает закупорку кровеносных сосудов фибриновыми сгустками. Плазмин образуется из плазминогена, преимущественно в печени под действием сериновых протеиназ: тканевого активатора плазминогена (tPA) и урокиназного активатора плазминогена (uPA) или урокиназы. Превращение плазминогена в плазмин жестко регулируется активаторами, ингибиторами и рецепторами плазминогена, которые в совокупности образуют систему, называемую системой активации плазминогена [1]. При недостаточном количестве плазмينا, которое может возникнуть при высокой экспрессии ингибиторов фибринолиза или при недостаточной экспрессии активаторов плазминогена, разрушение тромба будет затруднено, и он может перекрыть сосуд частично или полностью. Это может привести к инсульту, инфаркту миокарда и другим заболеваниям, связанным с тромбозом [2]. В отличие от tPA, uPA для осуществления своей активности (преимущественно экстраваскулярной) не требуется кофакторов в виде фибрина, но и афинность к плазминогену у uPA ниже, чем у tPA [1].

uPA образуется в макрофагах, моноцитах и почечном эпителии и локализуется на поверхности клеток с помощью своего рецептора uPAR [1]. uPA также синтезируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами, эпителиальными клетками и клетками злокачественных опухолей. Установлено, что связывание uPA с рецептором uPAR на поверхности клетки стимулирует образование высокоактивной формы uPA и активацию плазминогена, превращая его в плазмин. Функция регуляции фибринолиза осуществляется ингибиторами, к которым относятся ингибиторы активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI 1 и PAI 2). PAI 1 является фибринолитическим ферментом, осуществляющим быструю ингибиторную активность по отношению к tPA и uPA, представляет собой протеин, высвобождаемый в кровоток из эндотелиальных клеток и тромбоцитов, а также гладкомышечными клетками сосудов, фибробла-

стами, моноцитами/макрофагами и стромальными клетками жировой ткани. Повышенная активность PAI 1 приводит к кровоточивости, а сниженная активность – к нарушению процессов фибринолиза, что может привести к тромбозам и тромбоэмболиям. Известно, что под действием провоспалительных цитокинов активность PAI 1 возрастает. Показана способность PAI 1 ингибировать апоптоз [2]. Установлено, что PAI 1 продуцируется как опухолевыми, так и нормальными клетками опухолевого микроокружения, включая эндотелиальные клетки, макрофаги и адипоциты. Туморогенную роль PAI 1 связывают с его способностью усиливать инвазию и опухолевый ангиогенез, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. Концентрация PAI 2 обычно достаточно низка, но существенно возрастает во время беременности, поскольку он продуцируется плацентой. Однако, как и PAI 1, PAI 2 участвует в контроле апоптоза, а также в регуляции ремоделирования коллагена в строме, что влияет на рост опухоли и инвазию [5]. В отличие от PAI 1 высокая экспрессия PAI 2 связана с увеличением срока жизни пациентов, уменьшением числа метастазов и снижением скорости роста опухоли при различных типах рака [2].

Важную роль в превращении плазминогена в плазмин играет связывание uPA с рецептором uPAR, в результате чего инициируется серия протеолитических каскадов деградации компонентов внеклеточного матрикса, приводящая к миграции опухолевых клеток из первичного места происхождения в отдаленный вторичный орган [6]. Доказано участие компонентов фибринолитической системы в процессах деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса, инвазии злокачественных клеток, неоваскуляризации при многих локализациях неоплазии [1, 7, 8]. Обсуждается роль фибринолитической системы в прогрессировании опухоли, метастазировании, пролиферации, клиническом исходе и минимальной остаточной болезни [6, 9]. Повышенная экспрессия uPA или его клеточного рецептора uPAR является ключевым этапом в приобретении метастатического фенотипа посредством различных механизмов, включая повышенную активацию локализованного на поверхности клетки плазминогена, который генерирует сериновую протеазу плазмин. Это запускает множество процессов, которые способствуют миграции и инвазии опухолевых клеток [9, 10]. uPAR может терять связь с клеточной мембраной и образовывать раство-

римую форму рецептора (su-PAR). Показано, что uPAR сверхэкспрессируется при большинстве типов солидного рака, и его, как и uPA, считают прогностическим маркером, связанным с неблагоприятным прогнозом заболевания [11]. В целом, обнаружение компонентов системы урокиназы в крови и опухолевой ткани стало прогностически важным при многих типах рака [4, 12, 13]. Экспрессии рецептора uPAR придается клиническое значение, в том числе и у пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности. Для пациентов с высокой экспрессией uPAR был характерен худший прогноз общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. При этом наличие uPAR-положительных очагов у большинства больных глиомами подчеркивает потенциал таргетной радионуклидной терапии uPAR у этих пациентов [14].

Одним из наиболее тяжелых вариантов развития первичного злокачественного процесса является метастатическое поражение головного мозга. Первичные опухоли, наиболее часто метастазирующие в мозг, включают рак легких (> 50 %), рак молочной железы (15–25 %) и злокачественную меланому (5–20 %) [15]. Однако влияние разных вариантов лучевой терапии на состояние фибринолитической системы у больных с метастазами в головной мозг не изучено. Согласно полученным нами данным, до начала лечения у больных с метастатическим поражением головного мозга наблюдалось снижение в крови содержания обоих типов активаторов плазмогенеза при повышении активности только tPA, а также сниженный уровень рецептора урокиназы и показателей работы ингибитора PAI-1 [16].

Цель исследования: изучить влияние разных вариантов лучевого лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга на показатели урокиназной системы активации фибринолиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы основные показатели фибринолитической системы в плазме крови 38 пациентов обоего пола, в возрасте $59,9 \pm 8,9$ лет, с морфологически верифицированным первичным очагом (рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак, меланома) и установленным по данным МРТ головного мозга интракраниальным метастатическим поражением. В соответствии с вариантами проводимого лечения пациенты были разделены на 3 группы: контрольную группу, в которой про-

дилось удаление метастатического очага с последующим курсом стереотаксической радиотерапии на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр; группу сравнения, в которой удаление метастатического очага осуществлялось через 24 ч после сеанса предоперационной радиохирургии с РОД 10–15 Гр; основную группу, пациентам которой был проведен курс стажированной радиохирургии (СРХ) в 3 этапа с РОД 10 Гр до СОД 30 Гр с интервалом между сеансами 14 дней. Показатели фибринолитической системы были исследованы у 14 пациентов контрольной группы, 6 пациентов группы сравнения и 18 пациентов основной группы. Результаты сравнивались с данными в крови 18 человек без онкологической патологии (группа доноров), сопоставимых по возрасту с больными. Методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (производитель «Tecan Austria GmbH», Австрия) были оценены активность и содержание uPA, активность и содержание ингибитора PAI-1, содержание растворимой формы рецептора урокиназы – suPAR (Technoclone, Австрия).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 с использованием t-теста Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Соответствие нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку во многих случаях распределение было близко к нормальному, данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), а также медианы и интерквартильного размаха с указанием значений нижнего и верхнего квартиля ($Me [Q25; Q75]$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, имеющими тенденцию к статистической значимости – при $0,05 < p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Активность урокиназы и содержание в крови активатора плазминогена урокиназного типа представлены в табл. 1.

В отличие от тканевого активатора [16], активность u-PA в крови больных с метастатическим поражением головного мозга не была увеличена

Таблица 1. Активность и содержание активатора плазминогена урокиназного типа в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 1. Activity and levels of urokinase-type plasminogen activator in the plasma of patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	uPA активность, ЕД/мл / uPA activity, U/mL	uPA содержание, нг/мл / uPA levels, ng/mL	Коэффициент, uPA акт. / uPA сод. / Ratio, uPA activity / uPA concentra- tion
Доноры / Donors, n = 18	0,0502 ± 0,0034 0,0491 [0,040; 0,059]	2,499 ± 0,215 2,415 [1,70; 2,80]	0,0214 ± 0,0017 0,0203 [0,0163; 0,0247]
Все пациенты до лече- ния / All patients before the treatment, n = 38	0,0467 ± 0,0025 0,048 [0,036; 0,058]	0,824 ± 0,051 0,720 [0,64; 0,95] $p_A = 0,000000$	0,0607 ± 0,0036 0,0585 [0,047; 0,0806] $p_A = 0,000000$
Контрольная группа (операция + CPT) / Control group (surgery + SRT)			
До операции / Before the surgery, n = 14	0,0458 ± 0,0037 0,047 [0,032; 0,058]	0,686 ± 0,019 0,683 [0,620; 0,740] $p_A = 0,000000$	0,0679 ± 0,0058 0,0720 [0,0484; 0,0841] $p_A = 0,000000$
3-й день после / 3 rd day after the surgery, n = 11	0,0461 ± 0,0031 0,046 [0,034; 0,055]	0,743 ± 0,037 0,743 [0,640; 0,820] $p_A = 0,000001$	0,0638 ± 0,0055 0,0632 [0,0508; 0,0724] $p_A = 0,000000$
Через 1 мес. / Eng, n = 5 Через 1 мес. / In 1 month, n = 5	0,0295 ± 0,0051 0,029 [0,024; 0,032] $p_A = 0,008106$ $p^{\text{ф}} = 0,029117$ $p^2 = 0,011664$	1,320 ± 0,171 1,290 [1,000; 1,450] $p_A = 0,011013$ $p^{\text{ф}} = 0,000009$ $p^2 = 0,000365$	0,0220 ± 0,0016 0,0225 [0,0217; 0,0247] $p^1 = 0,000226$ $p^2 = 0,000204$
Группа сравнения (радиохирургия + удаление метастатического очага) / Comparison group (radiosurgery plus surgical resection of the metastatic lesion)			
До радиохирургии / Before radiosurgery, n = 6	0,0386 ± 0,006 0,0403 [0,036; 0,48]	0,702 ± 0,079 0,675 [0,640; 0,790] $p_A = 0,000101$	0,0584 ± 0,0117 0,0509 [0,0475; 0,0821] $p_A = 0,000031$
3-й день после опера- ции / 3 rd day after the surgery, n = 6	0,0438 ± 0,0077 0,035 [0,032; 0,049]	0,722 ± 0,056 0,710 [0,600; 0,850] $p_A = 0,000111$	0,0607 ± 0,0083 0,0558 [0,0421; 0,0817] $p_A = 0,000000$
Через 1 мес. / In 1 month, n = 5	0,0648 ± 0,0060 0,0648 [0,060; 0,075] $p_A = 0,057377$ $p^{\text{ф}} = 0,013760$ $p^2 = 0,067678$ $p_{\text{КОН.}} = 0,002080$	0,934 ± 0,056 0,940 [0,840; 1,030] $p_A = 0,001127$ $p^{\text{ф}} = 0,047050$ $p^2 = 0,026483$ $p_{\text{КОН.}} = 0,064548$	0,0711 ± 0,0094 0,0694 [0,0638; 0,0771] $p_A = 0,000000$ $p_{\text{КОН.}} = 0,000861$
Основная группа (CPX) / Main group (SRS)			
Перед SRS1 / Before SRS1, n = 18	0,0501 ± 0,0040 0,055 [0,036; 0,062]	0,973 ± 0,093 0,950 [0,66; 1,10] $p_A = 0,000000$	0,0558 ± 0,0049 0,0542 [0,0456; 0,0697] $p_A = 0,000000$
Перед SRS2 / Before SRS2, n = 16	0,0707 ± 0,0050 0,0704 [0,061; 0,084] $p_A = 0,001680$ $p_1 = 0,0029$ $p_{\text{КОН.}} = 0,000382$	1,269 ± 0,102 1,245 [1,012; 1,504] $p_A = 0,000022$ $p_1 = 0,039306$	0,0600 ± 0,00565 0,0580 [0,0444; 0,0714] $p_A = 0,000000$ $p_{\text{КОН.}} = 0,001606$

Таблица 1 (продолжение). Активность и содержание активатора плазминогена урокиназного типа в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 1 (continued). Activity and levels of urokinase-type plasminogen activator in the plasma of patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	uPA активность, ЕД/мл / uPA activity, U/mL	uPA содержание, нг/мл / uPA levels, ng/mL	Коэффициент, uPA акт. / uPA сод. / Ratio, uPA activity / uPA concentra- tion
Перед SRS3 / Before SRS3, n = 14	0,0799 ± 0,0095 0,0760 [0,055; 0,109] $p_d = 0,003068$ $p_1 = 0,003932$ $p_{кон} = 0,007148$	1,055 ± 0,104 0,925 [0,84; 1,055] $p_d = 0,000005$	0,0789 ± 0,0051 0,0757 [0,0643; 0,0857] $p_d = 0,000000$ $p_1 = 0,003369$ $p_2 = 0,022009$ $p_{кон} = 0,000005$
Через 1 мес. / In 1 month, n = 7	0,0793 ± 0,0046 0,0840 [0,067; 0,091] $p_d = 0,000106$ $p_1 = 0,000442$ $p_{кон} = 0,000032$ $p_{срав} = 0,080366$	1,268 ± 0,104 1,247 [0,992; 1,535] $p_d = 0,002057$ $p_1 = 0,083270$ $p_{срав} = 0,031015$	0,0645 ± 0,0058 0,0599 [0,0506; 0,0736] $p_d = 0,000000$ $p_2 = 0,098038$ $p_{кон} = 0,000139$

Примечание: статистическая значимость различий: p_d – относительно показателей в группе доноров; p^1 – относительно показателей до операции; p^2 – относительно показателей через 3 дня после операции; p_1 – относительно показателей перед SRS1; p_2 – относительно показателей перед SRS2; $p_{кон}$ – относительно показателей через месяц в контрольной группе; $p_{срав}$ – относительно показателей через месяц в группе сравнения.

CPT – стереотаксическая радиотерапия, CPX – стажированная радиохирургия, SRS – сеансы CPX.

Note: statistical significance of differences p_d – relative to values in the donor group; p_1 – relative to preoperative values; p_2 – relative to values 3 days after surgery; p_1 – relative to values before SRS1; p_2 – relative to values before SRS2; $p_{control}$ – relative to values at 1 month in the control group; $p_{comparison}$ – relative to values at 1 month in the comparison group.

SRT – stereotactic radiotherapy, SRS – staged radiosurgery, RSS – radiosurgery sessions.

ни до лечения, ни на 3-й день после операции в контрольной группе и в группе сравнения. Через месяц после лечения в контрольной группе наблюдали снижение активности u-PA в 1,6 раза относительно предыдущих сроков наблюдения и в 1,7 раза по сравнению с донорами ($p < 0,05$). В группе сравнения напротив имела место тенденция к увеличению активности, и она была значимо выше, чем в контрольной группе (в 2,2 раза, $p = 0,0021$). В основной группе активность u-PA увеличилась уже перед SRS2 и на всех этапах CPX превосходила уровень на этапах лечения в других группах в 1,6–1,8 раза ($p \leq 0,01$), а через месяц после окончания лучевой терапии была выше, чем в контрольной группе в 2,7 раза ($p = 0,0000$). Превышение активности u-PA при CPX относительно группы доноров колебалось в пределах 1,4–1,6 раза ($p \leq 0,003$).

Содержание u-PA было снижено во всех трех группах больных относительно доноров на всех этапах лечения. Но если в контрольной группе и группе сравнения показатель на 3-й день после операции оставался почти на том же низком уровне, что и до начала лечения, то в основной группе наблюдалось увеличение содержания u-PA в 1,3 раза ($p = 0,031$ – $0,039$) уже перед 2-м сеансом CPX и через месяц после ее окончания относительно фона до лечения.

Хотя содержание u-PA было ниже, чем у доноров, на всех этапах CPX в среднем в 2 раза ($p = 0,0000$), оно превышало уровень показателя в группе сравнения в 1,4–1,8 раза ($p \leq 0,03$).

Изучение направленности изменения параметров ингибитора общего для обоих типов активаторов плазминогена показало, что только в результате CPX происходила нормализация активности PAI-1 и установление оптимального соотношения между его активностью и содержанием (полученные данные подробно описаны в статье, посвященной тканевому активатору плазмогенеза). Было показано, что активность PAI-1 двукратно повышалась после второго сеанса CPX ($p = 0,0024$) и перед третьим сеансом, и через месяц после лечения значимо не отличалась от уровня у доноров. При этом через месяц показатель был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (в 2,3 раза, $p = 0,0004$) и группе сравнения (в 2 раза, $p = 0,011$) [17].

Содержание белка, являющегося рецептором активатора плазминогена урокиназного типа, представлено в табл. 2.

До начала лечения содержание рецептора урокиназы в крови, т.е. его растворимой формы (su-PAR) было снижено во всех группах больных, так же как и содержание uPA и PAI-1. В среднем по всем вклю-

Таблица 2. Содержание рецептора активатора плазминогена урокиназного типа и соотношение suPAR/uPA в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 2. Plasma levels of the urokinase-type plasminogen activator receptor and the suPAR/uPA ratio in patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	suPAR содержание, нг/мл / suPAR levels, ng/mL	Коэффициент, suPAR/uPAакт. / suPAR/uPA activity ratio	Коэффициент, suPAR/uPAсод. / Ratio, suPAR/uPA concentration
Доноры / Donors, <i>n</i> = 18	2,646 ± 0,169 2,417 [2,098; 3,035]	54,75 ± 4,49 49,63 [43,02; 68,82]	1,119 ± 0,084 1,089 [0,941; 1,385]
Все пациенты до лечения / All patients before the treatment, <i>n</i> = 38	1,462 ± 0,124 1,244 [1,055; 1,679] <i>p</i> _д = 0,000001	34,09 ± 3,31 29,17 [19,62; 37,11] <i>p</i> _д = 0,000664	1,825 ± 0,142 1,686 [1,319; 1,965] <i>p</i> _д = 0,001806
Контрольная группа (операция + CPT) / Control group (surgery + SRT)			
До операции / Before surgery, <i>n</i> = 14	1,325 ± 0,201 1,240 [0,900; 1,375] <i>p</i> _д = 0,000019	28,61 ± 3,62 26,56 [19,62; 33,78] <i>p</i> _д = 0,000147	1,954 ± 0,310 1,828 [1,451; 2,11] <i>p</i> _д = 0,006975
3-й день после / 3 rd day after, <i>n</i> = 11	1,309 ± 0,146 1,224 [1,027; 1,712] <i>p</i> _д = 0,000009	28,87 ± 3,11 31,03 [16,56; 34,56] <i>p</i> _д = 0,000312	1,807 ± 0,235 1,818 [1,240; 2,094] <i>p</i> _д = 0,003020
Через 1 мес. / In 1 month, <i>n</i> = 5	3,107 ± 0,124 2,968 [2,929; 3,284] <i>p</i> ¹ = 0,000088 <i>p</i> ² = 0,000002	116,5 ± 17,6 113,3 [93,0; 123,7] <i>p</i> _д = 0,000054 <i>p</i> ¹ = 0,000001 <i>p</i> ² = 0,000005	2,470 ± 0,238 2,546 [2,020; 2,849] <i>p</i> _д = 0,000001
Группа сравнения (радиохирургия + удаление метастатического очага) / Comparison group (radiosurgery plus surgical resection of the metastatic lesion)			
До радиохирургии / Before radiosurgery, <i>n</i> = 6	1,129 ± 0,097 1,225 [1,050; 1,256] <i>p</i> _д = 0,000049	39,06 ± 13,49 28,59 [19,09; 37,11]	1,647 ± 0,115 1,597 [1,530; 1,963] <i>p</i> _д = 0,003314
3-й день после операции / 3 rd day after the surgery, <i>n</i> = 6	1,143 ± 0,099 1,075 [0,958; 1,372] <i>p</i> _д = 0,000055	29,57 ± 4,90 28,79 [23,13; 38,12] <i>p</i> _д = 0,006316	1,629 ± 0,172 1,735 [1,196; 1,964] <i>p</i> _д = 0,008119
Через 1 мес. / In 1 month, <i>n</i> = 5	1,672 ± 0,103 1,611 [1,494; 1,850] <i>p</i> _д = 0,007608 <i>p</i> ¹ = 0,004063 <i>p</i> ² = 0,004949	27,31 ± 4,21 23,06 [20,39; 32,84] <i>p</i> _д = 0,005673 <i>p</i> _{кчн} = 0,001135	1,813 ± 0,138 1,796 [1,779; 2,065] <i>p</i> _д = 0,000717
Основная группа (CPX) / Main group (SRS)			
Перед SRS1 / Before SRS1, <i>n</i> = 18	1,679 ± 0,200 1,364 [1,105; 2,356] <i>p</i> _д = 0,000762	36,71 ± 4,73 34,32 [23,02; 39,82] <i>p</i> _д = 0,009077 33,71 ± 4,31 33,04 [18,87; 38,72] <i>p</i> _д = 0,001843	1,785 ± 0,181 1,674 [1,294; 2,012] <i>p</i> _д = 0,002071
Перед SRS2 / Before SRS2, <i>n</i> = 16	2,318 ± 0,322 2,130 [1,450; 2,896] <i>p</i> ₁ = 0,093470	32,01 ± 2,76 33,05 [26,19; 36,69] <i>p</i> _д = 0,000207	1,831 ± 0,196 1,889 [1,193; 2,153] <i>p</i> _д = 0,001519

Таблица 2 (продолжение). Содержание рецептора активатора плазминогена урокиназного типа и соотношение suPAR/uPA в плазме крови пациентов с метастатическим поражением головного мозга в процессе лечения
Table 2 (continued). Plasma levels of the urokinase-type plasminogen activator receptor and the suPAR/uPA ratio in patients with brain metastases during treatment

Группы / Groups	suPAR содержание, нг/мл / suPAR levels, ng/mL	Коэффициент, suPAR/uPA _{акт.} / suPAR/uPA activity ratio	Коэффициент, suPAR/uPA _{сод.} / Ratio, suPAR/uPA concentration
Перед SRS3 / Before SRS3, n = 14	3,140 ± 0,431 3,044 [1,970; 3,611] $p_1 = 0,002414$ $p_2^* = 0,000108$ $p_{срав} = 0,062570$	37,99 ± 3,71 35,58 [28,73; 48,03] $p_1 = 0,009595$ $p_{кон} = 0,000004$	2,997 ± 0,307 3,182 [2,238; 3,490] $p_1 = 0,000000$ $p_2 = 0,001206$ $p_3 = 0,002761$
Через 1 мес. / In 1 month, n = 7	2,290 ± 0,175 2,100 [1,885; 2,797] $p_1 = 0,086333$ $p_{кон} = 0,005735$ $p_{срав} = 0,021306$	29,28 ± 2,24 32,72 [22,41; 33,95] $p_1 = 0,002263$ $p_{кон} = 0,000151$	1,898 ± 0,246 1,642 [1,424; 2,498] $p_1 = 0,000776$ $p_3 = 0,030713$

Примечание: статистическая значимость различий: p_1 – относительно показателей в группе доноров; p_1^* – относительно показателей до операции; p_2^* – относительно показателей через 3 дня после операции; p_1 – относительно показателей перед SRS1; p_2 – относительно показателей перед SRS2; p_2^* – относительно показателей перед SRS2 (по Т-тесту для зависимых данных); $p_{кон}$ – относительно показателей через месяц в контрольной группе; $p_{срав}$ – относительно показателей через месяц в группе сравнения.

Note: statistical significance of differences: p_1 – relative to values in the donor group; p_1^* – relative to preoperative values; p_2 – relative to values 3 days after surgery; p_1 – relative to values before SRS1; p_2 – relative to values before SRS2; p_2^* – relative to values before SRS2 (paired t-test); $p_{control}$ – relative to values at 1 month in the control group; $p_{comparison}$ – relative to values at 1 month in the comparison group.
 SRT – stereotactic radiotherapy, SRS – staged radiosurgery.

ченным в исследование пациентам с метастатическим поражением головного мозга снижение su-PAR составило 1,8 раза по сравнению с уровнем в плазме крови доноров ($p = 0,000001$). В контрольной группе и группе сравнения на 3-и сутки после операции содержание рецептора оставалось на том же низком уровне, что и до начала лечения. А через месяц наблюдалось повышение su-PAR в контрольной группе в 2,4 раза относительно предыдущих сроков ($p < 0,0001$) до уровня доноров; в группе сравнения – в 1,5 раза ($p \leq 0,005$) до уровня ниже, чем у доноров в 1,6 раза ($p = 0,0076$). В основной группе содержание su-PAR на всех этапах CPX превышало фоновый уровень, а также содержание у больных группы сравнения, и значимо не отличалось от его содержания в крови доноров (табл. 2).

Поскольку uPA и suPAR часто рассматривают как единую урокиназную систему – uPAS, был вычислен коэффициент их соотношения (suPAR/uPA) [10, 12]. Соотношение содержания su-PAR к активности uPA в крови большинства пациентов до начала лечения было ниже, чем в группе доноров: в контрольной группе в 1,9 раза ($p = 0,0001$), в основной группе в 1,5 раза ($p = 0,0091$), в группе сравнения – незначимо (в 1,4 раза, $p > 0,05$). Коэффициент suPAR/uPA акт. оставался сниженным на этапах

лечения в основной группе и группе сравнения (табл. 2). В отличие от этого в контрольной группе было выявлено резкое увеличение suPAR/uPA акт. через месяц после лечения как относительно фоновых значений (в 4,1 раза), так и уровня показателя в двух других группах (в 4–4,3 раза) и у доноров (в 2,1 раза). Повышение данного коэффициента в контрольной группе было обусловлено более чем двукратным увеличением содержания растворимой формы рецептора (табл. 2) и снижением активности uPA в 1,7 раза (табл. 1).

Соотношение содержания su-PAR к содержанию uPA во всех трех группах пациентов до начала лечения и на его этапах превышало уровень показателя у доноров в большинстве случаев в 1,5–1,7 раза ($p < 0,01$). Наибольшее увеличение suPAR/uPA сод. было отмечено через месяц после лечения в контрольной группе (в 2,2 раза, $p = 0,0000$) и перед 3-м сеансом CPX (в 2,7 раза, $p = 0,0000$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что только при CPX наблюдалось повышение активности и содержания uPA на этапах лечения, в результате чего через месяц активность

uPA была выше, чем в контрольной группе, а содержание uPA – относительно группы сравнения, что сопровождалось нормализацией содержания suPAR. Также только в основной группе отмечена нормализация активности PAI-1 сразу после окончания лечения и через месяц при сохранении содержания ингибитора на постоянном уровне. При этом только в контрольной группе наблюдался выраженный дисбаланс урокиназной системы, о чем свидетельствовал подсчет коэффициентов соотношения uPA и suPAR.

Считается общепринятым мнение о том, что при раке высокая экспрессия регуляторов плазминогена связана с неблагоприятным клиническим исходом у пациентов [6]. Однако интерпретация роли системы активации плазминогена в прогрессировании опухоли оказалась сложнее, чем ожидалось, из-за многофункциональности компонентов и их независимой от плазмينا роли в прогрессировании опухоли. Например, плазмин, помимо своей ферментативной функции, также способствует передаче клеточных сигналов, которые потенциально способствуют росту опухоли и метастазированию. uPAR, являющийся плейотропным белком, регулирует клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию посредством внутриклеточной сигнализации и независимо от своей функции активации плазмينا [1].

В экспериментальных исследованиях показано, что увеличение скорости метастазирования меланомы на фоне хронической боли в значительной степени связано с изменением состояния отдельных компонентов каскада регуляции плазминогена, в частности uPAR, tPA и PAI-1, и их биологических функций в коже животных [18, 19].

Согласно данным литературы, в большинстве случаев при первичных опухолях разной локализации наблюдали повышение уровня компонентов урокиназной системы – uPA и uPAR. Так, при аденокарциноме желудка и толстой кишки без отдаленных метастазов установлено в среднем трехкратно увеличенное содержание uPA в сыворотке крови пациентов обоего пола и только у женщин полукратный прирост уровня рецептора, что сопровождалось значительно более высокой экспрессией этих двух белков в ткани опухоли по сравнению с нормальной тканью [12]. Обзор клинических данных свидетельствует о том, что повышение уровня uPA и uPAR в опухолевой ткани и сыворотке крови описаны в многочисленных исследованиях при различных типах рака, включая рак молочной железы,

поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, кожи и яичников, что контрастирует с типичным отсутствием или низким уровнем экспрессии в нормальных и здоровых тканях, включая прилегающие к опухоли. При этом повышенная экспрессия uPA, uPAR или обоих тесно связана с худшими клинико-патологическими признаками и плохим прогнозом у пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы [10].

В отличие от этого, в наших исследованиях у пациентов с метастазами в головной мозг было установлено снижение содержания suPAR и uPA при не отличающейся от доноров активности урокиназы в крови до начала лечения. Известно, что в норме активация урокиназной системы, осуществляющей превращение плазминогена в плазмин (протеазу широкой субстратной специфичности), необходима для заживления ран и регенерации тканей, участвует в процессах воспаления, протеолитической активации ряда факторов роста и цитокинов, задепонированных во внеклеточном матриксе [6, 12]. Поэтому снижение содержания uPAR, приводящее к нарушению соотношения компонентов урокиназной системы, можно рассматривать в качестве фактора, ухудшающего состояние больных. В этой связи, особенно интересным явился показанный в рандомизированном проспективном исследовании превосходный результат даже без адъювантной химиотерапии при раке молочной железы без поражения лимфатических узлов у женщин с низким уровнем uPA и PAI-1, в то время как высокая концентрация этих биомаркеров является одним из лучших проверенных прогностических критериев для выявления пациенток, которым химиотерапия показана [20].

Следует отметить, что при доброкачественных опухолях в плазме крови наблюдается снижение уровня suPAR. Было установлено уменьшение содержания рецептора в 1,7–1,8 раза при лейомиомах матки у женщин всех возрастных групп, в то время как при раке тела матки статистически значимое снижение uPAR в 1,7 раза отмечено только у больных репродуктивного возраста [21, 22].

Согласно полученным нами данным, сниженный у всех больных до начала лечения уровень рецептора uPAR наиболее резко повышался через месяц после лечения в контрольной группе – почти в два с половиной раза. При этом только у больных этой группы наблюдалось статистически значимое

снижение активности uPA, что указывает на нарушение соотношения между этими компонентами единой системы с возникновением резерва рецептора, незадействованного в физиологическом функционировании урокиназной системы. Дисбаланс в урокиназной системе в крови пациентов контрольной группы подтверждается резким повышением через месяц после лечения коэффициента suPAR/uPAакт., а также приростом коэффициента suPAR/uPAсод.

Растворимая форма uPAR, образующаяся в результате ограниченного протеолиза мембранного uPAR под действием протеаз, в том числе плазмина и урокиназы, приобретает свойства лиганда, способного регулировать миграцию и пролиферацию клеток, включая и опухолевые [6, 12]. В работе Mazzieri R. и соавт. показано, что uPAR способствует пролиферации клеток и образованию опухолей [23].

По данным Azam A. и соавт. повышенная экспрессия uPAR значимо коррелирует с худшими результатами выживания пациентов с глиомой. При этом, по мнению авторов, высокая доля uPAR-положительных глиом подчеркивает потенциал радионуклидной терапии, нацеленной на uPAR, у таких пациентов [14]. В целом, низкие концентрации su-PAR являются положительным прогностическим признаком при любом патологическом состоянии человека, в то время как высокие концентрации в крови su-PAR предсказывали повышенную смертность и у пациентов, и у здоровых людей [24].

Ингибитор PAI-1 принимает участие в торможении процессов инвазии и метастазирования путем ингибирования uPA и протеолитического каскада, включающего активацию плазминогена и матриксных металлопротеиназ (ММП), обеспечивающих деструкцию соединительнотканного матрикса. Экспрессия PAI-1 регулируется несколькими микроРНК, по-разному влияющими на развитие и прогрессию опухолей, приводя в ряде случаев к супрессии опухолевого роста и метастазирования [4]. Однако повышенный уровень PAI-1 в плазме в сочетании с риском атеросклеротических и атеротромботических осложнений при некоторых типах опухолей могут ухудшить течение заболевания [25]. Существует мнение, что благодаря способности PAI-1 блокировать протеиназы, разрушающие опухоль, высокий уровень экспрессии этого ингибитора системы активации

плазминогена может служить предиктором неблагоприятного прогноза и указывать на повышенный риск возникновения метастазов и рецидивов опухоли [26]. В наших исследованиях, хотя применение CPX способствовало повышению активности PAI-1, она только приближалась к уровню в крови доноров. Следовательно, процесс умеренного повышения относительно уровня до CPX активности этого основного ингибитора системы активации плазминогена можно рассматривать в качестве положительного фактора ее регуляции в процессе радиотерапевтического лечения больных.

Для пациентов, получавших лечение разработанным и запатентованным методом CPX [27], были характерны тенденция к более раннему купированию клинической симптоматики, улучшению функционального статуса по шкале Карновского, снижение нейротоксичности и воздействия на здоровые ткани головного мозга, предотвращение неконтролируемого отека головного мозга в результате разработанного мониторинга при проведении лучевой терапии. Согласно предварительному анализу клинических результатов 54 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, получивших разные виды лучевого лечения (по 18 пациентов в каждой из трех групп), одногодичная бессобытийная выживаемость составила в основной группе $65,2 \pm 13,5 \%$, группе сравнения – $51,9 \pm 14,1 \%$, в то время как в контрольной группе только $36,0 \pm 15,4 \%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только при CPX наблюдалось сбалансированное повышение изначально сниженных активности и содержания uPA, содержания uPAR, активности ингибитора PAI-1 на этапах лечения и через месяц после его окончания, в отличие от динамики большинства показателей в контрольной группе и группе сравнения.

Выявленные различия в направленности изменений компонентов урокиназной системы при разных вариантах лучевого лечения, наряду с динамикой тканевого активатора плазминогена, согласуются с лучшей клинической эффективностью разработанного метода стажированной радиохирургической терапии больных с метастатическим поражением головного мозга.

Список источников

1. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
2. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *General Reanimatology*. 2018;14(6):61–79. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
3. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res*. 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
4. Alfieri M, Meo L, Ragno P. Posttranscriptional regulation of the plasminogen activation system by non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 4;24(2):962. <https://doi.org/10.3390/ijms24020962>
5. Harris NLE, Vennin C, Conway JRW, Vine KL, Pinese M, Cowley MJ, et al. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene*. 2017 Jul 27;36(30):4288–4298. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.63>
6. Mahmood N, Mihalcioiu C, Rabbani SA. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Oncol*. 2018 Feb 12;8:24. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024>
7. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
8. Розенфельд М. А., Юрина Л. В., Гаврилина Е. С., Васильева А. Д. Пост-трансляционные окислительные модификации белков гемостаза: структура, функция, регуляция. *Успехи биологической химии*. 2024;64:29–72.
9. Hosen SMZ, Uddin MN, Xu Z, Buckley BJ, Perera C, Pang TCY, et al. Metastatic phenotype and immunosuppressive tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: Key role of the urokinase plasminogen activator (PLAU). *Front Immunol*. 2022 Dec 14;13:1060957. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1060957>
10. Kumar AA, Buckley BJ, Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in pancreatic cancer: Prospective diagnostic and therapeutic targets. *Biomolecules*. 2022 Jan 18;12(2):152. <https://doi.org/10.3390/biom12020152>
11. Skjøth-Rasmussen J, Azam A, Juhl K, Ginsborg S, Kryspin Sørensen M, Sølling C, et al. Novel Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Targeting Optical Imaging Agent ICG-Glu-Glu-AE105 for Visualization of Malignant Glioma During Surgery: First-in-Human Study in 35 Patients with Brain Cancer. *Neurosurgery*. 2025 Dec 1;97(6):1418–1427. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003542>
12. Климович П. С., Рубина К. А., Миронов Н. А., Какоткин В. В., Олейникова Н. А., Мальков П. Г. и др. Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки. *Современная онкология*. 2021;23(4):674–679. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201246>
13. Andersen AO, Christensen A, Straede K, Lawaetz M, Hahn CH, Rubek N, et al. Optical molecular imaging in oral- and oropharyngeal squamous cell carcinoma using a novel uPAR-targeting near-infrared imaging agent FG001 (ICG-Glu-Glu-AE105): An explorative phase II clinical trial. *Theranostics*. 2025 Jan 1;15(1):52–67. <https://doi.org/10.7150/thno.100042>
14. Azam A, Kurbegovic S, Carlsen EA, Andersen TL, Larsen VA, Law I, et al. Prospective phase II trial of [68Ga]Ga-NOTA-AE105 uPAR-PET/MRI in patients with primary gliomas: Prognostic value and Implications for uPAR-targeted Radionuclide Therapy. *EJNMMI Res*. 2024 Oct 29;14(1):100. <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01164-9>
15. Christ SM, Thiel GW, Heesen P, Roohani S, Mayinger M, Willmann J, et al. Influence of brain metastases on the classification, treatment, and outcome of patients with extracranial oligometastasis: a single-center cross-sectional analysis. *Radiat Oncol* 2024;19(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02542-2>
16. Горошинская И. А., Каплиева И. В., Бабасинов А. А., Росторгуев Э. Е., Петрова Ю. А., Трепитакки Л. К., и др. Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга. *Опухоли головы и шеи*. 2025;15(1):12–19. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>
17. Горошинская И. А., Бабасинов А. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Росторгуев Э. Е., Петрова Ю. А., Трепитакки Л. К. Влияние вариантов лучевого лечения на урокиназную систему активации плазминогена в крови больных с метастатическим поражением головного мозга. VI Международный форум «Инновационная онкология», 4–6 сентября 2025, с. 11.

18. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. Трансляционная медицина. 2018;5(2):38–46.
19. Франциянц Е. М., Кит О. И., Котиева И. М., Каплиева И. В., Козлова Л. С., Бандовкина В. А., и др. Тканевая система регуляции плазминогена в динамике меланомы кожи у мышей-самцов, воспроизведенной на фоне хронической боли. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2019;199(1):112–121. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-112-121>
20. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014 Aug 22;16(4):428. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0428-4>
21. Каплиева И. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Вереникина Е. В., Гуськова Н. К., Погорелова Ю. А., и др. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. Современные проблемы науки и образования. 2024;(3). <https://doi.org/10.17513/spno.33364>.
22. Каплиева И. В., Захарченко В. Р., Франциянц Е. М., Гуськова Н. К., Вереникина Е. В., Максимова Н. А., и др. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(4):105–112. <https://doi.org/10.18699/ssmj20240411>
23. Mazzieri R, Pietrogrande G, Gerasi L, Gandelli A, Colombo P, Moi D, et al. Urokinase Receptor Promotes Skin Tumor Formation by Preventing Epithelial Cell Activation of Notch1. *Cancer Res.* 2015;75(22):4895–4909. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0378>
24. Ismail A, Hayek SS. Role of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Dec;25(12):1797–1810. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01991-7>
25. Li S, Wei X, He J, Tian X, Yuan S, Sun L. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer Research. *Biomed. Pharmacother.* 2018 Sept;105:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.119>
26. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res.* 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
27. Франциянц Е. М., Бабасинов А. А., Вошедский В. И., Власов С. Г., Росторгуев Э. Е., Сакун П. Г., и др. Способ стажированной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей головного мозга при раке молочной железы. Патент № 2827299 С1 Российской Федерации, МПК 51 А61N 5/10, А61В 6/03. Заявлен 06.12.2023; опубл. 23.09.2024 Бюл. № 27.

References

1. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 12;13(8):1838. <https://doi.org/10.3390/cancers13081838>
2. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-Type Plasminogen Activator System in Norm and in Life-Threatening Processes (Review). *General Reanimatology. General Reanimatology.* 2018;14(6):61–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>
3. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res.* 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
4. Alfieri M, Meo L, Ragno P. Posttranscriptional regulation of the plasminogen activation system by non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 4;24(2):962. <https://doi.org/10.3390/ijms24020962>
5. Harris NLE, Vennin C, Conway JRW, Vine KL, Pinese M, Cowley MJ, et al. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2017 Jul 27;36(30):4288–4298. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.63>
6. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Oncol.* 2018 Feb 12;8:24. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024>
7. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost.* 2018 Dec;118(12):2020–2036. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675399>
8. Rosenfeld MA, Yurina LV, Gavrilina EU, Vasilyeva AD. Post-translational oxidative modifications of hemostasis proteins: structure, function, regulation. *Biological Chemistry Reviews.* (In Russ.).

9. Hosen SMZ, Uddin MN, Xu Z, Buckley BJ, Perera C, Pang TCY, et al. Metastatic phenotype and immunosuppressive tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: Key role of the urokinase plasminogen activator (PLAU). *Front Immunol.* 2022 Dec 14;13:1060957. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1060957>
10. Kumar AA, Buckley BJ, Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in pancreatic cancer: Prospective diagnostic and therapeutic targets. *Biomolecules.* 2022 Jan 18;12(2):152. <https://doi.org/10.3390/biom12020152>.
11. Skjøth-Rasmussen J, Azam A, Juhl K, Ginsborg S, Kryspin Sørensen M, Sølling C, et al. Novel Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Targeting Optical Imaging Agent ICG-Glu-Glu-AE105 for Visualization of Malignant Glioma During Surgery: First-in-Human Study in 35 Patients with Brain Cancer. *Neurosurgery.* 2025 Dec 1;97(6):1418–1427 <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003542>
12. Klimovich PS, Rubina KA, Mironov NA, Kakotkin VV, Oleynikova NA, Malkov PG, et al. Preliminary assessment of the possibility of using urokinase uPA and urokinase receptor uPAR as universal diagnostic criteria in patients with colorectal and gastric adenocarcinoma. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):674–679. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201246>
13. Andersen AO, Christensen A, Straede K, Lawaetz M, Hahn CH, Rubek N, et al. Optical molecular imaging in oral- and oropharyngeal squamous cell carcinoma using a novel uPAR-targeting near-infrared imaging agent FG001 (ICG-Glu-Glu-AE105): An explorative phase II clinical trial. *Theranostics.* 2025 Jan 1;15(1):52–67. <https://doi.org/10.7150/thno.100042>
14. Azam A, Kurbegovic S, Carlsen EA, Andersen TL, Larsen VA, Law I, et al. Prospective phase II trial of [68Ga]Ga-NOTA-AE105 uPAR-PET/MRI in patients with primary gliomas: Prognostic value and Implications for uPAR-targeted Radionuclide Therapy. *EJNMMI Res.* 2024 Oct 29;14(1):100. <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01164-9>
15. Christ SM, Thiel GW, Heesen P, Roohani S, Mayinger M, Willmann J, et al. Influence of brain metastases on the classification, treatment, and outcome of patients with extracranial oligometastasis: a single-center cross-sectional analysis. *Radiat Oncol* 2024;19(1):148. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02542-2>
16. Goroshinskaya LA, Kaplieva IV, Babasinov AA, Rostorguev EE, Petrova YA, Trepitaki LK, et al. Indicators of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients with metastatic brain lesions. *Head and Neck Tumors.* 2025;15(1):12–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>
17. Goroshinskaya IA, Babasinov AA, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Rostorguev JeE, Petrova YuA, Trepitaki LK. The influence of radiation treatment options on the urokinase system of plasminogen activation in the blood of patients with metastatic brain lesions. *Proceedings of Six International Forum "Innovative Oncology"; Moscow, 4–6 September 2025, p. 11* (In Russ.).
18. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in cutaneous melanoma with chronic pain in female mice. *Translational Medicine.* 2018;5(2):38–46. (In Russ.).
19. Frantsiyants EM, Kit OI, Kotieva IM, Kaplieva IV, Kozlova LS, Bandovkina VA, et al. Tissue system of plasminogen regulation in dynamics of cutaneous melanoma in male mice with chronic pain. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2019;199(1):112–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-112-121>
20. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014 Aug 22;16(4):428. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0428-4>
21. Kaplieva IV, Zakharchenko VR, Frantsiyants EM, Verenikina EV, Guskova NK, Pogorelova Yu.A, et al. Age-related characteristics of the blood fibrinolytic system in women with uterine fibroid. *Modern Problems of Science and Education.* 2024;(3). (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33364>
22. Kaplieva IV, Zakharchenko VR, Frantsiyants EM, Guskova NK, Verenikina EV, Maksimova NA, et al. Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(4):105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/ssmj20240411>
23. Mazziere R, Pietrogrande G, Gerasi L, Gandelli A, Colombo P, Moi D, et al. Urokinase Receptor Promotes Skin Tumor Formation by Preventing Epithelial Cell Activation of Notch1. *Cancer Res.* 2015;75(22):4895–4909. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0378>
24. Ismail A, Hayek SS. Role of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2023 Dec;25(12):1797–1810. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01991-7>
25. Li S, Wei X, He J, Tian X, Yuan S, Sun L. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer Research. *Biomed. Pharmacother.* 2018 Sept;105:83-94. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.119>

26. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res.* 2015 Aug 1;75(15):2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0876>
27. Frantsiyants EM, Babasinov AA, Voshedskij VI, Vlasov SG, Rostorguev EE, Sakun PG, et al. Method of staged radiation therapy in the treatment of metastatic brain tumors in breast cancer. Patent No. 2827299 C1 of the Russian Federation, IPC 51 A61N 5/10, A61B 6/03: declared 06.12.2023; published 23.09.2024 Bulletin No. 27 (In Russ.).

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна ✉ – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Бабасинов Артем Андреевич – аспирант 3 года обучения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1634-902X>, eLibrary SPIN: 5443-3908, AuthorID: 1288044

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., доцент, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – д.м.н., доцент, врач-нейрохирург, заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, eLibrary SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, WoS ResearcherID: AAE-4168-2022

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Петров Дмитрий Сергеевич – к.м.н., заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, eLibrary SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, Scopus Author ID: 7004401163, WoS ResearcherID: U-8132-2019

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS ResearcherID: Y-2277-2018

Artem A. Babasinov – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1634-902X>, eLibrary SPIN: 5443-3908, AuthorID: 1288044

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Eduard E. Rostorguev – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, neurosurgeon, Head of the Department of Neurooncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, eLibrary SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, WoS ResearcherID: AAG-9218-2019

Yuliya A. Petrova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, eLibrary SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, WoS ResearcherID: AAE-4168-2022

Yurij A. Fomenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Clinical Expertise Work, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
eLibrary SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Dmitry S. Petrov – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1199>, eLibrary SPIN: 1855-3496, AuthorID: 736631

Aleksey Shevchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, eLibrary SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424

Liubov Yu. Vladimirova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Head of the Antitumor Drug Therapy Unit No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, Scopus Author ID: 7004401163, WoS ResearcherID: U-8132-2019

Вклад авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Бабасинов А. А. – сбор материалов, лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания; Каплиева И. В. – разработка концепции и дизайна исследования, научное руководство, редактирование текста статьи; Франциянц Е. М. – утверждение тематики исследования, научное редактирование; Росторгуев Э. Е., Владимиров Л. Ю. – диагностика, выбор тактики лечения больных, оценка клинической эффективности лечения; Трепитак Л. К., Петрова Ю. А. – подготовка проб, получение фактических данных, составление рядов для их анализа; Фоменко Ю. А., Петров Д. С., Шевченко А. Н. – проверка, редактирование и утверждение текста статьи, итоговые выводы. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of the obtained results, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Babasinov A. A. – provision of material for research, treatment of patients, analysis of clinical characteristics of the course of the disease; Kaplieva I. V. – development of the concept and design of the study, scientific management, editing of the text of the article; Frantsiyants E. M. – approval of research topics, scientific editing; Rostorguev E. E., Vladimirova L. Yu. – diagnostics, choice of treatment tactics for patients, assessment of clinical effectiveness of treatment; Trepitaki L. K., Petrova Yu. A. – sample preparation, obtaining factual data, compiling series for their analysis; Fomenko Yu. A., Petrov D. S., Shevchenko A. N. – checking, editing and approval of the article text, final conclusions. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.