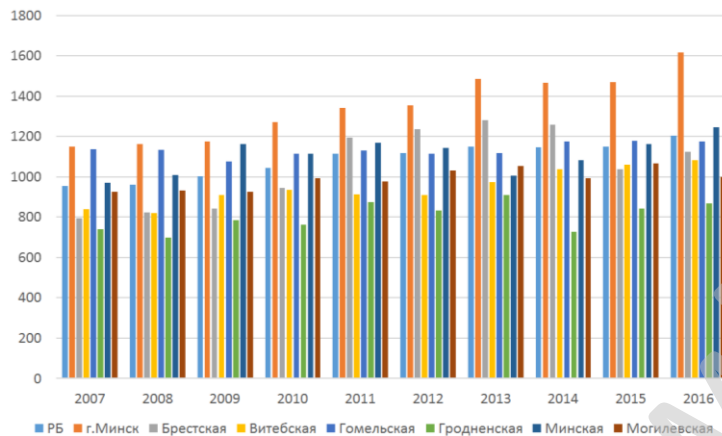


В течение рассмотренного временного интервала самые высокие показатели заболеваемости были выявлены в г. Минске и Гомельской области, наиболее благоприятная ситуация в Брестской и Гродненской областях. Исходя из полученных данных можно отметить устойчивую тенденцию к росту заболеваемости в г. Минске (рисунок 1).



**Рисунок 2 — Первичная заболеваемость населения г. Минска и областей Республики Беларусь злокачественными новообразованиями щитовидной железы в 2007–2016 гг. (зарегистрировано заболеваний на 100 тыс. населения)**

На графике (рисунок 2) наблюдаем ежегодное увеличение показателя первичной заболеваемости раком щитовидной железы в г. Минске, пик заболеваемости приходится на 2016 год. Более благоприятную ситуацию можно отметить в Гродненской области, где показатель первичной заболеваемости за исследуемый промежуток времени относительно постоянен.

Анализ ежегодных темпов прироста заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями щитовидной железы за период наблюдений выявил положительный темп прироста заболеваемости, тенденция к росту заболеваемости характерна не только для страны в целом, но и для регионов.

#### **Вывод**

За период 2007–2016 гг. уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы в Республике Беларусь вырос, на что указывает характер динамики показателей. Во все годы наблюдений самые высокие показатели, как общей заболеваемости, так и первичной заболеваемости раком щитовидной железы отмечаются в г. Минске. Наиболее благоприятная ситуация наблюдается в Гродненской области.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: официальные статистические сборники за 2007–2016 г. — Минск: ГУ РНМБ, 2007–2016.

**УДК 615.277.3:547.464.2**

### **ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ДИХЛОРАЦЕТАТА НАТРИЯ**

*Дорошкевич А. С.*

**Научный руководитель: к.м.н., доцент В. В. Похожай**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Более 1000 работ в зарубежных изданиях посвящены изучению биологической активности дихлорацетата натрия (ДХА). Наиболее изучаемым является применение

ДХА при разнообразных опухолях. Экспериментальные исследования указывают на изменение ДХА метаболизма в опухолевых клетках с активацией свободнорадикальных процессов, ингибированием пролиферативных и ангиогенных транскрипционных факторов, что объясняет позитивный эффект в лечении целого ряда опухолей [1]. В настоящее время эффективность ДХА продолжает изучаться при различных заболеваниях как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения метаболических расстройств, кардиоваскулярной патологии и в онкологии. Между тем в отечественной литературе ДХА упоминается редко, а среди практикующих онкологов распространено скептическое отношение к эффективности метаболических препаратов, поскольку в практической деятельности пациенты, принимающие приобретенный самостоятельно ДХА откладывают начало традиционной терапии, что приводит к росту онкозапущенности.

#### **Цель**

Изучить зарубежные и отечественные научно-исследовательские работы, посвященные противоопухолевой активности ДХА.

#### **Материал и методы исследования**

Был проведен анализ источников медицинской информации по средствам библиографических баз MEDLINE, PubMed и EMBASE, за период с 2007 по 2019 гг. Использовались следующие поисковые термины: DCA, mitochondria, apoptosis, cancer. Поиск осуществлялся также по отечественным публикациям, не вошедшим в указанные поисковые системы.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Факторы, индуцируемые гипоксией, также HIFs (hypoxia-inducible factors) — группа транскрипционных факторов, приводящих к активации киназы пируватдегидрогеназы, которая подавляет пируватдегидрогеназный комплекс. В результате клетка использует анаэробное дыхание, а не окислительное фосфолирование (эффект Варбурга). Каскад HIFs опосредует влияние гипоксии, а гипоксия способствует образованию кровеносных сосудов и имеет важное значение для формирования сосудистой системы [2]. Фактор транскрипции HIF1 $\alpha$  активируется за счет ингибирования O<sub>2</sub>-чувствительной HIF-пролил-гидроксилазы, в тоже время в опухолевых клетках активация фактора транскрипции HIF1 $\alpha$  происходит вне зависимости от кислорода. HIF-1 $\alpha$  и дерегуляция антиопухолевого белка p53 приводят к активации гексокиназы 2В, которая подавляет апоптоз и способствует пролиферации опухолевой клетки [3]. ДХА — структурный аналог пирувата, способствует окислительному фосфолированию. В первом эксперименте с ДХА, опубликованном в 2007 г. определялось его действие на клетки опухолей человека, перевитых мышам. В результате ДХА-обработанные крысы имели меньшие по размеру опухоли с уменьшенной васкуляризацией и опухолевой перфузией по сравнению с контролем [1]. Последующие исследования показали минимальные побочные эффекты препарата и наличие связи с некоторой степенью регресса опухолей.

Опубликован клинический случай рецидива неходжкинской лимфомы после проведенной ранее химиотерапии по стандартной схеме ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидономицин, онковин и преднизолон. Пациенту был проведен курс ДХА с  $\alpha$ -липоевой кислотой, в результате чего была достигнута полная ремиссия на протяжении четырех лет [4]. В небольшом неконтролируемом клиническом исследовании пяти пациентов с глиобластомой двое пациентов получали ДХА и стандартное лечение, трое — ДХА и паллиативное. Спустя 15 месяцев терапии у троих пациентов отмечалась регрессия глиобластомы, подтвержденная результатами МРТ, четвертый пациент оставался клинически стабильным. Спустя 18 месяцев после начала лечения ДХА четверо пациентов остались живы, у них не отмечалось каких-либо признаков гематологической и гепаторенальной токсичности [5]. Изложен случай полной длительной ремиссии

у 72-летней пациентки с метастатическим плоскоклеточным раком почки. Была произведена нефрэктомия, в ходе которой выявлена инвазия опухоли в почечную вену и многочисленные метастазы в абдоминальных лимфоузлах. После завершения паллиативной лучевой терапии она принимала перорально ДХА в течение трех месяцев. У пациентки не обнаруживаются признаки прогрессирования заболевания в течение пяти лет с момента начала ремиссии [6]. Опубликован клинический случай медуллярного рака щитовидной железы с метастазами в легких у пациента в возрасте 51 год. Была достигнута частичная ремиссия на протяжении 7 лет после многочисленных курсов химиотерапии. Однако позже у пациента возник рецидив с множественными метастазами. Пациент начал прием ДХА: снизились уровни онкомаркеров, кальцитонина, на ПЭТ уменьшились в размерах все метастазы [7].

В многочисленных исследованиях изучалась комбинированная терапия ДХА со стандартными подходами. В случае комбинации цисплатина с ДХА установлено потенцирование цитотоксического действия на клеточные линии рака шейки матки, рака яичек и яичников, остеосаркомы, карциномы легких и рака молочной железы [8]. Описан также синергический эффект комбинации ДХА и 5-фторурацила на клетки колоректального рака [9]. Применение ДХА способствовало повышению чувствительности резистентных к химиотерапии клеточных линий рака легких к карбоплатину и оксиплатину [10]. Была обнаружена способность метформина, используемого отдельно или в сочетании с ДХА, влиять на развитие глиомы С6. Наиболее выраженный противоопухолевый эффект был зафиксирован на фоне комбинированного применения этих препаратов. Таргетная геновиротерапия в сочетании с ДХА также рассматривается как эффективная стратегия в лечении рака [11]. Также ДХА имеет способность сенсibilизировать опухолевые клетки, повышая при этом эффективность радио и фототерапии [12].

### **Выводы**

Опухолевые клетки имеют некоторые метаболические адаптации, способствующие выживанию и распространению опухоли. Помимо традиционных противоопухолевых препаратов, есть ряд метаболических средств, которые воздействуют на характерные особенности метаболизма всех раковых клеток. Каждый отдельный случай комбинированной с ДХА терапии требует индивидуальной оценки общего риска и пользы. Продолжающиеся экспериментальные исследования ДХА являются перспективными и могут быть полезны для разработки эффективного метода доставки ДХА в митохондрии, а также в вопросе сочетания различных видов лечения с ДХА для взаимного потенцирования позитивного эффекта в лечении опухолей.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. A mitochondria-K<sup>+</sup> channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth / S. Bonnet [et al.] // *Cancer Cell*. — 2007. — Vol. 11, № 1. — P. 37–51.
2. The human side of hypoxia-inducible factor / T. G. Smith [et al.] // *British J. of Haematology*. — 2008. — № 3. — P. 325–334.
3. *Semenza, G. L.* Oxygen sensing, homeostasis, and disease / G. L. Semenza // *Engl. J. Med.* — 2011. — № 47. — P. 537–547.
4. Sodium dichloroacetate inhibition of the «Warburg effect» in a human cancer patient: complete response in non-Hodgkin's lymphoma / S. B. Strum [et al.] // *J. of Bioenergetics and Biomembranes*. — 2013. — № 3. — P. 307–315.
5. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer / E. D. Michelakis [et al.] // *British J. of Cancer*. — 2008. — Vol. 99, № 7. — P. 989–994.
6. *Khan, A.* Case report of long term complete remission of metastatic renal squamous cell carcinoma after palliative radiotherapy and adjuvant dichloroacetate / A. Khan // *Advances in Cancer: Research & Treatment*. — 2012. — № 3. — P. 280–292.
7. *Flavin, D.* Medullary thyroid carcinoma relapse reversed with dichloroacetate: a case report / D. Flavin // *Oncology Letters*. — 2010. — Vol. 1, № 5. — P. 889–891.

8. A dual-targeting hybrid platinum (IV) prodrug for enhancing efficacy / H. Xiao [et al.] // Chemical Communications. — 2012. — Vol. 48, № 87. — P. 10730–10732.
9. Synergistic antitumor effect of dichloroacetate in combination with 5-fluorouracil in colorectal cancer / J. Tong [et al.] // J. of Biomedicine & Biotechnology. — 2011. — № 1. — P. 511–531.
10. In vitro cytotoxicity of novel platinum-based drugs and dichloroacetate against lung carcinoid cell lines / W. Fiebiger [et al.] // Clinical & translational oncology. — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. 43–49.
11. Dichloroacetate (DCA) enhances tumor cell death in combination with oncolytic adenovirus armed with MDA-7/IL-24 / L. Xiao [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. — 2010. — Vol. 340, № 1. — P. 31–40.
12. Metabolic-targeted therapy with dichloroacetate (DCA): a novel treatment strategy to improve the outcome of photodynamic therapy / M. Kwitniewski [et al.] // Photochemical & Photobiological Sciences. — 2011. — № 1. — P. 25–28.

**УДК 616.345-006.04:577.21**

**АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ  
МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

*Жур А. С., Ермоченко В. А., Филипенко Е. В.*

**Учреждение здравоохранения  
«Могилевское областное патологоанатомическое бюро»  
г. Могилев, Республика Беларусь**

***Введение***

Рак толстой кишки (РТК) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в мире. Развитие молекулярной биологии привело к расшифровке механизмов канцерогенеза и прогрессирования опухоли. Канцерогенез РТК характеризуется накоплением мутаций в генах, контролирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток, что приводит к их генетической нестабильности. Одним из вариантов данных генетических изменений является микросателлитная нестабильность (МСН), которая характеризуется нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК[2]. Система репарации неспаренных оснований ДНК ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК. В клетках с недостаточностью данной системы репарации отмечена более высокая частота мутаций в сравнении с нормальными клетками. За работу системы репарации неспаренных оснований ДНК отвечают 6 генов: MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3.

Высокая МСН характеризует генетическую изменчивость многих опухолей, имеющих как наследственное, так и ненаследственное происхождение. Потеря МСН — неотъемлемая стадия онкогенеза. В случае дефицита белков данной репаративной системы и диагностируется МСН.

***Цель***

Анализ клинических и морфологических критериев МСН при колоректальном раке.

***Материал и методы исследования***

Отечественная и зарубежная литература последних 3 лет по данной теме, а также материалы препаратов, ИГХ исследование предоставленные УЗ «Могилевское областное патологоанатомическое бюро».

***Результаты исследования и их обсуждение***

Амстердамские критерии I [2]:

1) должно быть, по крайней мере, 3 родственника с колоректальным раком (КРР) или с опухолево-ассоциированным синдромом Линча: раком эндометрия, раком тонкой кишки, раком мочеточника или раком почки;