

Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения

Ю.В. Козина¹, Е.В. Слепов¹, О.В. Кашаева², А.Ю. Павленко³, Р.А. Зуков^{1,4}

¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³Филиал ЧУО ВО «Медицинский университет «Реавиз» в г. Москве; Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Руслан Александрович Зуков zukov_rus@mail.ru

Введение. Одним из основных методов лечения злокачественных опухолей шейки матки наравне с хирургическим и лекарственным является лучевая терапия. Однако ее применение связано с высокой частотой урологических осложнений. Потребность в долгосрочном лечении, сниженный уровень качества жизни пациенток обуславливают необходимость в минимизации частоты развития урологических осложнений и целесообразность поиска и изучения наиболее адекватных методов их профилактики.

Цель исследования – оценка влияния дезоксирибонуклеата натрия на клинические характеристики и качество жизни больных раком шейки матки, получивших лучевое лечение.

Материалы и методы. На базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского пролечены 80 пациенток с диагнозом РШМ, которые получали химиолучевое лечение методом трехмерной конформной лучевой терапии в сочетании с внутриволостной гамма-терапией источниками высокой мощности дозы с последующим применением радиопротектора и без него.

Результаты. На III визите установлено, что у больных РШМ при использовании радиопротектора в микроскопическом осадке мочи снижается содержание эритроцитов, клеток плоского эпителия, что может быть обусловлено репаративными и цитопротекторными свойствами дезоксирибонуклеата натрия. При оценке качества жизни после завершения курса сочетанной терапии с использованием радиопротектора ответы 60 % пациенток на вопросы об оценке состояния здоровья за последнюю неделю отличались от группы сравнения. Нежелательных явлений, ассоциированных с терапией дезоксирибонуклеатом натрия, у больных РШМ в процессе лучевого лечения и в последующий период наблюдения не выявлено.

Заключение. Использование конформной дистанционной лучевой терапии в сочетании с длительным внутримышечным введением радиопротектора по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией демонстрирует свои преимущества как метод, объективно снижающий выраженность постлучевых реакций, увеличивающий время до развития гематологической токсичности на фоне сочетанной химиолучевой терапии, а также уменьшающий повреждающее действие химиолучевой терапии на уротелий у больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, дезоксирибонуклеат натрия, радиотерапия

Для цитирования: Козина Ю.В., Слепов Е.В., Кашаева О.В. и др. Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения. Онкоурология 2022;18(4):93–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-93-98

Sodium deoxyribonucleate effects on the status of cervical cancer patients after radiotherapy

Yu. V. Kozina¹, E. V. Slepov¹, O. V. Kashaeva², A. Yu. Pavlenko³, R. A. Zukov^{1,4}

¹A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Deleгатskaya St., Moscow 127473, Russia;

³Moscow University of Medicine Reaviz; Build. 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia;

⁴V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Ruslan Aleksandrovich Zukov zukov_rus@mail.ru

Background. Apart from surgery and medications, radiation therapy is one of the main treatment methods for malignant tumors of the cervix. However, its use is associated with high incidence of urological complications. In addition, the need for long-term treatment, reduced level of patients' quality of life promote the necessity to minimize the frequency of urological complications and justify search and study of the most adequate methods of their prevention.

Aim. To evaluate the effect of radioprotector sodium deoxyribonucleate on clinical characteristics and quality of life of patients with cervical cancer after radiation treatment.

Materials and methods. 80 patients with cervical cancer treated in A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary. Patients received chemo- and radiotherapy with the 3D conformal radiotherapy method in combination with intracavity gamma therapy sources of high dose with subsequent application of radioprotector and without it.

Results. On the 3rd visit it was found that in patients with cervical cancer using a radioprotector, reduced red blood cells and flat epithelium cells content in the urine sediment, it may be due to the reparative and cytoprotective sodium deoxyribonucleate properties. In the assessment of the life quality after combined therapy completion with radioprotector, 60 % of patients' responses to the health assessment questions of the last week differed from the comparison group. Undesirable phenomena associated with sodium deoxyribonucleate therapy not observed in cervical cancer patients during radiotherapy and subsequent observation period.

Conclusion. Conformal external beam radiation therapy in combination with long-term intramuscular administration of a radioprotector has advantages compared to 3D conformal radiation therapy. This method reduces the severity of post-radiation side effects, increases time to development of hematological toxicity in the context of combination chemoradiotherapy, and reduces urothelial damage caused by chemoradiotherapy.

Keywords: cervical cancer, sodium deoxyribonucleate, radiotherapy

For citation: Kozina Yu.V., Slepov E.V., Kashaeva O.V. et al. Sodium deoxyribonucleate effects on the status of cervical cancer patients after radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):93–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-93-98

ПРЕСС

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Введение

Оптимизация подходов к лечению злокачественных новообразований органов малого таза, на долю которых приходится до 25 % в структуре общей онкологической заболеваемости, является крайне актуальным вопросом [1].

Один из основных методов лечения злокачественных опухолей данной локализации — лучевая терапия, используемая в мировой клинической практике наравне с хирургическим и лекарственным методами [1, 2]. При этом, несмотря на достаточно высокую эффективность, данный вид лечения обладает рядом неблагоприятных побочных эффектов: лучевые повреждения органов малого таза встречаются в 10–25 % случаев [1, 3]. Как правило, к основным проявлениям лучевой патологии, преимущественно поздней, относятся лучевые повреждения мочевого пузыря и прямой кишки. Их частота, по данным разных клиник, колеблется от 5 до 50 % [1].

Известно, что среди онкогинекологической патологии преобладает рак шейки матки (РШМ), занимающий 4-е место по распространенности во всем мире [4]. Ежегодно регистрируют более 500 тыс. новых случаев РШМ и 300 тыс. смертей вследствие данного заболевания [5, 6].

При РШМ стадий IIВ–IVА по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) стандартом лечения является одновременная химиолучевая терапия [7]. Однако лучевая терапия РШМ связана с высокой частотой урологических осложнений [8]. Приблизительно у 1/4 женщин, получающих лучевое лечение, формируются рубцовые стриктуры мочеточников, создающие проблемы для функционирования верхних мочевых путей. К развитию таких стриктур приводит внутритазовый лучевой фиброз [1]. Возникновению поздних лучевых повреждений может способствовать развитие некупируемых ранних лучевых реакций. Опасность последних заключается в необходимости прерывания курса радиотерапии, что увеличивает время лечения, зачастую снижает эффективность проводимого как радикального, так и комбинированного лечения и нередко ухудшает результаты противораковой терапии в целом [9].

Частота осложнений, потребность в долгосрочном лечении, сниженный уровень качества жизни пациенток диктуют необходимость минимизации частоты развития урологических осложнений и целесообразность поиска и изучения наиболее адекватных методов их профилактики [10].

Цель исследования – оценка влияния дезоксирибонуклеата натрия на клинические характеристики и качество жизни больных РШМ, получивших лучевое лечение.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. В исследование были включены 80 пациенток с диагнозом РШМ в возрасте от 31 до 70 лет (средний возраст $44,9 \pm 4,2$ года), которые методом случайной выборки разделены на 2 группы.

В 1-ю группу ($n = 40$) вошли пациентки, пролеченные в конформном режиме. На I этапе методами трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT) и лучевой терапии под визуальным контролем проводили облучение опухоли шейки матки, тела матки, параметральной, паравагинальной клетчатки, придатков, проксимального отдела влагалища, регионарных лимфатических узлов до суммарной дозы 46–50 Гр. На II этапе выполняли внутриволостную гамма-терапию источниками высокой мощности дозы на аппарате Gammatamed Plus до суммарной дозы в точке А 80–90 Гр в зависимости от стадии заболевания. На фоне сочетанной лучевой терапии пациенткам ежедневно вводили химиопрепарат цисплатин в дозе 40 мг/м².

Все пациентки 1-й группы получали радиопротектор дезоксирибонуклеат натрия по 5 мг внутримышечно через день, 15–17 введений. Была использована следующая схема лечения: препарат дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®, раствор 15 мг/мл, 5,0 мл) начиная с 1-го дня лучевой терапии вводили внутримышечно перед 1-м сеансом. Курсовое введение препарата продолжалось каждые 48 ч (через сутки), курс состоял из 10 инъекций (1-й курс). После первого курса терапии выполняли перерыв 72 ч. Повторные курсы проводили по аналогичной схеме: 10 внутримышечных инъекций дезоксирибонуклеата натрия в разовой дозе 5,0 мл раствора 15 мг/мл каждые 48 ч (через сутки) с интервалами между курсами 3 сут (72 ч) вплоть до окончания курсов лучевой терапии. Последний курс введения препарата мог быть неполным, в зависимости от сроков окончания лучевой терапии.

Больные РШМ ($n = 40$), пролеченные химиолучевой терапией методом 3D-CRT в сочетании с внутриволостной гамма-терапией источниками высокой мощности дозы без радиопротекторов, составили 2-ю группу.

Пациенткам назначали следующие визиты:

- I визит (предварительный) перед началом лучевой терапии, на котором оценивали критерии включения пациенток, выполняли общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, цистоскопию, а также другие инструментальные исследования по показаниям;

- II визит (контрольный) по достижении половины дозы облучения в курсе лучевой терапии (курсовая доза зависит от нозологии) предполагал только оценку симптомов, клинических анализов крови и мочи;
- III визит (контрольный) сразу после завершения радиотерапевтического лечения в обеих группах;
- IV визит (контрольный) через 1 мес после окончания лечения, при котором оценивали ближайший катамнез после завершения терапии, проводили цистоскопию, а также другие инструментальные исследования по показаниям.

Группы были сопоставимы по демографическим, основным клинико-морфологическим и лабораторным характеристикам на момент начала лечения (табл. 1).

Критериями оценки лучевых реакций служили жалобы пациенток, степень выраженности лучевых реакций по шкале оценки острых осложнений лучевой терапии RTOG [11], показатели уровня лейкоцитов периферической крови, характеристика клеточного осадка мочи, определенные на III визите (окончание лечения), данные опросника качества жизни EORTC-QLQ-C30 [12]. Степень выраженности нежелательных явлений оценивали по международным критериям CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0) [13].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределения устанавливали с применением критерия Шапиро–Уилка, который показал, что часть рассматриваемых параметров не подчиняется нормальному распределению, в то же время часть параметров имеет гауссово распределение. Поэтому для проверки значимых различий между группами применяли как t-критерий Стьюдента, так и U-тест Манна–Уитни. В связи с этим результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных раком шейки матки, включенных в исследование

Table 1. Comparative characteristics of patients with cervical cancer included in the study

Показатель Characteristic	1-я группа ($n = 40$) 1 st group ($n = 40$)	2-я группа ($n = 40$) 2 nd group ($n = 40$)
Средний возраст ($M \pm m$), лет Mean age ($M \pm m$), years	44,9 ± 5,4	43,7 ± 6,3
Стадия, n (%): Stage, n (%):		
T2bNxM0	17 (42,5)	14 (35,0)
T3NxM0	23 (57,5)	26 (65,0)

в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), а также медианы (Me) и интерквартильного разброса.

Результаты

По уровню содержания лейкоцитов периферической крови перед началом лечения и по окончании радикального курса сочетанной лучевой терапии пациентки обеих групп были сопоставимы. Практически в 100 % случаев к концу лечения в периферической крови наблюдалась лейкопения (гематологическая токсичность) I–II степеней по критериям СТСАЕ 5.0. Также следует отметить, что в 1-й группе время до возникновения лейкопении увеличилось на 7–8 дней: с $21,6 \pm 3,34$ до $30,7 \pm 5,12$ дня ($p < 0,05$).

В ходе сравнительного анализа на III визите установлено, что у больных 1-й группы в микроскопическом осадке мочи отмечается тенденция ($0,05 < p < 0,1$) к снижению содержания эритроцитов, клеток плоского эпителия, что может быть обусловлено репаративными и цитопротекторными свойствами дезоксирибонуклеата натрия (табл. 2).

После курса радиотерапии примерно у 55 % пациенток 2-й группы отмечались лучевые реакции II степени выраженности, у 45 % – I степени. У пациенток 1-й группы частота лучевых реакций со стороны кожи, кишечника и мочевого пузыря I степени выраженности по RTOG составила более 60 %, II степени – 40 % ($p < 0,05$).

Случаев 0 степени выраженности лучевых реакций, т. е. неосложненного течения, не выявлено в обеих группах, что может быть связано с большим объемом облучения, высокими радикальными суммарными дозами, сочетанием методов лучевой терапии, а также с введением цисплатина, оказывающего цитотоксическое действие на опухолевые и здоровые ткани.

Лучевых реакций III степени выраженности также не отмечено в обеих группах, что в первую очередь связано с конформным облучением малого таза на первом этапе. Случаев вынужденного перерыва в лечении не наблюдалось.

При оценке качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 на I визите достоверных различий между группами не выявлено. После завершения курса сочетанной химиолучевой терапии с использованием радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия у большинства пациенток (60 %) число баллов в ответах на вопросы об оценке состояния здоровья за последнюю неделю распределилось от 4 до 7 (по шкале от 1 до 7), во 2-й группе – от 2 до 5 у 65 % пациенток. Данный факт может быть связан как с использованием радиопротектора, так и с более молодым возрастом пациенток, более четким психологическим настроем на дальнейшую жизнь после радикального лечения онкологического заболевания. Разница между группами статистически значима ($p < 0,05$). Также статистически значимых различий при проведении лучевой терапии при опухолях таза других локализаций (прямая кишка, мочевого пузыря, предстательная железа) не выявлено.

Через 1 мес после окончания сочетанной лучевой терапии 72 (90,0 %) пациентки явились на IV визит. Лучевые реакции отмечались у большинства пациенток исследуемых групп, статистических различий между группами не выявлено. Кроме этого, установлено, что больные 2-й группы на 5,7 % чаще получали симптоматическую терапию по поводу лучевых реакций, чем пациентки 1-й группы ($p > 0,05$).

Нежелательных явлений, ассоциированных с терапией дезоксирибонуклеатом натрия, у больных РШМ в процессе лучевого лечения и в последующий период наблюдения не выявлено.

Таблица 2. Характеристика клеточного осадка мочи и концентрации белка после проведения сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки (Me [C_{25} ; C_{75}])

Table 2. Characteristics of urinary cell pellet and protein level after combination radiotherapy in patients with cervical cancer (Me [C_{25} ; C_{75}])

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 40) 1 st group (n = 40)	2-я группа (n = 40) 2 nd group (n = 40)	p
Эритроциты, кл/мкл Red blood cells, cell/ μ l	4,3 [0; 23,6]*	6,7 [0; 35,4]	0,05 < p < 0,1
Лейкоциты, кл/мкл Leukocytes, cell/ μ l	2,9 [1,3; 24,8]*	7,6 [0,1; 45,3]	< 0,05
Клетки плоского эпителия, кл/мкл Squamous epithelial cells, cell/ μ l	0,9 [0; 6,4]*	2,8 [0; 7,8]	0,05 < p < 0,1
Белок, мг/дл Protein, mg/dl	0,3 [0; 10,0]*	5,0 [0; 30,0]	< 0,05

*Статистически значимые различия с показателями 2-й группы.

*Statistically significant differences from the 2nd group.

Заключение

Таким образом, использование конформной дистанционной лучевой терапии в сочетании с длительным внутримышечным введением радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия по сравнению с 3D-CRT демонстрирует свои преимущества как метод, объективно снижающий выраженность постлучевых реакций (II степень встречается на 15 % реже), увеличивающий время до развития гематологической токсичности на фоне сочетанной химиолучевой терапии (на 7–8 дней отсро-

ченное появление лейкопении), а также уменьшающий повреждающее действие химиолучевой терапии на уротелий у больных РШМ. Кроме этого, установлено статистически значимое улучшение общего состояния здоровья согласно опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациенток 1-й группы после окончания лечения.

Полученные данные позволяют рекомендовать представленную схему применения дезоксирибонуклеата натрия для использования в качестве поддерживающей терапии у пациенток с РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жариков А.А., Терехов О.В. Онкологическая заболеваемость органов малого таза, лучевые повреждения и их диагностика (обзор литературы). *Радиация и риск* 2013;22(3):57–64. Zhariikov A.A., Terekhov O.V. Oncological morbidity of lower pelvic organs, radiation damage and its diagnosis (literature review). *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk* 2013;22(3):57–64. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67
2. Лушникова П.А., Сухих Е.С., Ижевский П.В. и др. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки. *Креативная хирургия и онкология* 2021;11(1):58–67. Lushnikova P.A., Sukhikh E.S., Izhevskiy P.V. et al. Modern techniques for cervical cancer radiotherapy. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2021;11(1):58–67. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67
3. Каприн А.Д., Пасов В.В., Королев С.В., Терехов О.В. Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза. *Онкоурология* 2009;5(1):39–43. Kaprin A.D., Pasov V.V., Korolev S.V., Terekhov O.V. Causes of radiation cystitis in patients after radiotherapy for small pelvic malignancies. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2009;5(1):39–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-1-39-43
4. Buskwofie A., David-West G., Clare C.A. A review of cervical cancer: incidence and disparities. *J Natl Med Assoc* 2020;112(2):229–32. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002
5. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;393(10167):169–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
6. Солопова А., Идрисова Л., Суренков А., Москвичева В. Эпидемиология рака шейки матки в аспекте медицинской реабилитации онкогинекологических больных. *Врач* 2018;(2):26–30. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-06 Solopova A., Idrisova L., Surenkov A. et al. The epidemiology of cervical cancer in the aspect of medical rehabilitation of gynecological cancer patients. *Vrach = The Doctor* 2018;(2):26–30. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-02-06
7. Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Соболев И.В. и др. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки ПА–ПВ стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):50–5. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-50-55
8. Beller H.L., Rapp D.E., Zillioux J. et al. Urologic complications requiring intervention following high-dose pelvic radiation for cervical cancer. *Urology* 2021;151:107–12. DOI: 10.1016/j.urol.2020.09.011
9. Филоненко Е.В., Урлова А.В., Демидова Л.В., Бойко А.В. Федеральные клинические рекомендации по профилактике ранних лучевых реакций у онкогинекологических больных. М., 2014. Filonenko E.V., Urlova A.V., Demidova L.V., Boyko A.V. Federal clinical guidelines on prevention of early radiation side effects in oncogynecological patients. Moscow, 2014. (In Russ.).
10. Sabulei C., Maree J.E. An exploration into the quality of life of women treated for cervical cancer. *Curatationis* 2019;42(1):e1–9. DOI: 10.4102/curatationis.v42i1.1982
11. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприн, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с. Therapeutic radiology: National guidelines. Eds.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p. (In Russ.).
12. Ходаревская Ю.А. О применении опросников FACT-G и QLQ-C30 в изучении КЖ онкобольных 4-ой клинической группы. *Наука и современность* 2011;(12-2). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-primenenii-oprosnikov-fact-g-i-qlq-c30-v-izuchenii-kzh-onkobolnyh-4-oy-klinicheskoy-gruppy> (дата обращения: 08.02.2022). Khodarevskaya Yu.A. On the use of FACT-G and QLQ-C30 questionnaires in study of QoL of oncological patients of the 4th clinical group. *Nauka i sovremennost = Science and Modernity* 2011;(12-2). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-primenenii-oprosnikov-fact-g-i-qlq-c30-v-izuchenii-kzh-onkobolnyh-4-oy-klinicheskoy-gruppy> (accessed date 08.02.2022). (In Russ.).
13. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

Вклад авторов

Ю.В. Козина: проведение радиотерапевтического лечения;
Е.В. Слепов: анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.В. Кашаева, А.Ю. Павленко: организация проведения исследования;
Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Kozina: performing radiotherapy treatment;
E.V. Slepov: analysis of the obtained data, article writing;
O.V. Kashaeva, A.Yu. Pavlenko: organization of the study;
R.A. Zukov: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Козина / Yu.V. Kozina: <https://orcid.org/0000-0001-8155-7668>
Е.В. Слепов / E.V. Slepov: <https://orcid.org/0000-0002-3787-3126>
О.В. Кашаева / O.V. Kashaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9601-7373>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Протокол № 12 от 14.03.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary. Protocol No. 12 dated 14.03.2018.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

АБВ
ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ