

ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ

В.В. Масляков¹, Д.Ю. Гребнев², А.А. Цымбал³, Л.М. Ким⁴

¹ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

Резюме

Изучено влияние фотодинамической терапии (ФДТ) на уровень матричных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи (ПКРК). В исследовании участвовали 202 человека, из них 185 пациентов с ПКРК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Энгельса и г. Саратова в период с 2015 по 2019 гг., и 17 доноров. Дизайн исследования включал в себя исследования в трех группах. В первую (основную) группу пациентов вошли 74 (36,6%) больных ПКРК, которым было проведено комбинированное лечение, включающее на первом этапе ФДТ, на втором – хирургическое лечение. Вторую группу составили 111 (55,0%) больных ПКРК, которым было выполнено только хирургическое лечение. Третья группа состояла из 17 (8,4%) относительно здоровых доноров-добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. В результате проведенного исследования было установлено, что уровень ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) в сыворотке крови у пациентов с ПКРК понижен по сравнению с физиологически нормальными показателями, что приводило к статистически достоверному повышению показателей матричных металлопротеиназ (MMPs): MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Выполнение только хирургического лечения при ПКРК не приводит к полному восстановлению данных показателей. Однако применение комбинированного лечения, включающего ФДТ, позволило уже до начала хирургического этапа статистически достоверно увеличить количество TIMP-1, что закономерно приводило к снижению уровня MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. После иссечения опухоли у пациентов этой группы установлена полная нормализация TIMP-1, что, в свою очередь, способствовало снижению, а затем восстановлению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 до физиологически нормальных значений.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, металлопротеиназы.

Для цитирования: Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Цымбал А.А., Ким Л.М. Влияние фотодинамической терапии на уровень матричных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 4–12 doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-1-4-12

Контакты: Масляков В.В., e-mail: maslyakov@inbox.ru

INFLUENCE OF PHOTODYNAMIC THERAPY ON THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN SQUAMOUS CELL SKIN CANCER

Maslyakov V.V.¹, Grebnev D.Yu.², Tsymbal A.A.³, Kim L.M.⁴

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mari State University», Yoshkar-Ola, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Yekaterinburg, Russia

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Private institution educational organization of higher education «Medical University «Reaviz»», Saratov, Russia

Abstract

The effect of photodynamic therapy (PDT) on the level of matrix metalloproteinases in squamous cell skin cancer (SCSC) was studied. The study involved 202 people, including 185 patients with SCSC, who were on outpatient and inpatient treatment in medical institutions of Engels and Saratov during the period from 2015 to 2019, and 17 donors. The study design included studies in three main groups. The first (intervention)

group included 74 (36.6%) patients with SCSC who underwent combined treatment, including PDT at the first stage and surgical treatment at the second stage. The second group consisted of 111 (55.0%) patients with SCSC who underwent only surgical treatment. The third group consisted of 17 (8.4%) relatively healthy volunteer donors, comparable in age and sex with the patients of the main group. As a result of the study, it was found that the level of metalloproteinase-1 inhibitor (TIMP-1) in the blood serum of patients with SCSC was reduced compared with physiologically normal indicators, which led to a statistically significant increase in matrix metalloproteinases (MMPs) MMPs-2, MMPs-7 and MMPs-9. Performing only surgical treatment for this pathology does not lead to a complete recovery of these indicators. However, the use of combined treatment including PDT showed a statistically significant increase in the amount of TIMP-1 before the start of surgical treatment, which naturally led to a decrease in MMPs-2, MMPs-7 and MMPs-9. Later, after excision of the tumor, the patients of this group had a complete normalization of TIMP-1, which, in turn, contributed to a decrease and then restoration of the number of MMPs-2, MMPs-7 and MMPs-9 to physiologically normal values.

Keywords: Squamous cell skin cancer, photodynamic therapy, metalloproteinases.

For citations: Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Tsybmal A.A., Kim L.M. Influence of photodynamic therapy on the level of matrix metalloproteinases in squamous cell skin cancer, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 4–12 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-4-12.

Contacts: Maslyakov V.V., e-mail: maslyakov@inbox.ru

Введение

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) составляет около 20% от числа всех злокачественных заболеваний кожи [1, 2, 3]. ПКРК – самая злокачественная эпителиальная опухоль кожи и слизистых оболочек с плоскоклеточной дифференцировкой, развивающаяся из кератиноцитов [4]. ПКРК характеризуется деструктивным характером роста с постепенным прогрессирующим опухолевым процессом, инфильтрацией подлежащих тканей, метастазированием в регионарные и отдаленные лимфатические узлы (85%), гематогенным метастазированием во внутренние органы (15%), такие как легкие и кости, что может привести к смерти больного [5]. В настоящее время предложены различные методы лечения этой патологии, включающие хирургическое иссечение опухоли, лучевую терапию, криодеструкцию, иссечение лазером, а также применение фотодинамической терапии (ФДТ).

Метод ФДТ относится к современным методам лечения в онкологии. ФДТ является малоинвазивным и эффективным методом лечения ПКРК, основанным на использовании фотодинамического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимических реакций [6,7]. После введения в организм специального вещества – фотосенсибилизатора, проводится облучение фотосенсибилизированной ткани лазером с определенной длиной волны [8–10]. Представленные в литературе результаты свидетельствуют, что ФДТ – эффективный органосохраняющий метод лечения злокачественных новообразований кожи и слизистых, особенно при благоприятной локализации новообразований и в случаях, когда возможности традиционных методов ограничены. Установлено, что полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном или поэтапном воздействии без развития побочных эффектов с максимальным сохранением жизнеспособности окружающих здоровых тканей [1]. Соглас-

но данным литературы в прогнозе и механизме развития рака кожи большое значение отводится металлопротеиназам (MMPs) [11]. Анализ литературных источников показал, что в настоящее время недостаточно изучено влияние ФДТ на изменение уровня MMPs при ПКРК. В настоящем исследовании изучено влияние ФДТ на изменение уровня MMPs при ПКРК.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 202 человека, из которых 185 пациентов с ПКРК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Энгельса и г. Саратова в период с 2015 по 2019 гг., и 17 здоровых добровольцев. Из общего числа пациентов мужчин было 129 (69,7%), женщин – 56 (30,3%). На основании анализа локализации ПКРК по анатомическим областям было установлено, что в 25% случаев опухоль была локализована в области нижних конечностей, в области лица – в 15%, в области различных отделов верхних конечностей – в 20%, в области шеи – в 18%, в различных отделах груди – в 12% случаев, в 10% наблюдений опухоль занимала различные анатомические области спины. Диагноз ПКРК ставили на основе сбора анамнестических данных, жалоб, которые предъявляли пациенты, морфологического исследования. Для морфологического исследования проводили биопсию опухолевой ткани, после получения результата устанавливался окончательный диагноз.

Программа исследования включала в себя исследование в трех основных группах. В первую вошли 74 (36,6%) пациента, которым было проведено комбинированное лечение: ФДТ и операция, включающая широкое иссечение опухоли под внутривенным наркозом. Вторую группу составили 111 (55,0%) пациентов с ПКРК, которым было выполнено только хирургическое лечение. Для контроля и сопоставления полученных лабораторных показателей была

создана третья группа, в которую вошли 17 (8,4%) доноров без установленной онкологической патологии, давшие добровольное согласие на участие в исследовании.

Пациенты, вошедшие в группу 1, имели стадию заболевания T1N0M0 в 25 (33,8%), стадию T2N0M0 – в 49 (66,2%) случаях. В группе 2 пациенты имели стадию заболевания T1N0M0 и T2N0M0 в 26 (23,4%) и 85 (76,6%) случаях, соответственно. На основании анализа проведенных морфологических заключений было установлено, что в 16% случаев была отмечена

веретенноклеточная форма ПКРК, в остальных 84% – акантолитическая форма.

У всех больных 1 и 2 групп были выявлены факторы риска развития рака при анализе данных анамнеза (табл. 1).

Сопутствующая патология была выявлена у 98 (52,7%) пациентов с ПКРК, из них в группе 2 у 43 (23,4%), в группе 1, пациентам которой выполнялась предоперационная ФДТ, у 55 (29,7%) больных. Количество пациентов и характер сопутствующей патологии представлены в табл. 2.

Таблица 1

Факторы риска развития рака у больных плоскоклеточным раком кожи

Table 1

Risk factors for cancer development in patients with squamous cell skin cancer

Факторы риска Risk factors	Число пациентов в группах Number of patients in groups			
	Группа 1 Group 1 (n = 74)		Группа 2 Group 2 (n = 111)	
	абс. число absolute number	%	абс. число absolute number	%
Воздействие вредных производственных факторов Exposure to occupational hazards	47	63,5	22	19,8
Генетическая предрасположенность Genetic predisposition	25	33,8	88	79,3
Курение табака Tobacco smoking	50	67,6	52	46,8

Таблица 2

Структура сопутствующей патологии у пациентов с плоскоклеточным раком кожи

Table 2

Structure of comorbidity in patients with squamous cell skin cancer

Нозологическая форма сопутствующей патологии Nosological form of concomitant pathology	Количество пациентов в группах Number of patients in groups	
	Группа 1 Group 1 (n = 74)	Группа 2 Group 2 (n = 111)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	12 (16,2%)	14 (12,6%)
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	11 (14,9%)	12 (10,8%)
Ожирение различной степени Various degrees of obesity	9 (12,2%)	11 (9,9%)
Эрозивный гастрит Erosive gastritis	16 (21,6%)	5 (4,5%)
Хронический холецистит Chronic cholecystitis	7 (9,4%)	1 (0,9%)
Всего Total	55 (74,3%)	43 (38,7%)

В исследование были включены пациенты с ПКРК стадии T1-2N0M0. Не включали пациентов с диссеминацией онкологического процесса и больных, которым была проведена лучевая и/или химиотерапия.

Исследования проводили после разъяснения его цели и задач и получения разрешения пациентов на участие в исследовании, что подтверждалось письменным согласием. План исследования был заслушан на локальном этическом комитете «Медицинского университета «Реваиз»», где получил разрешение и одобрение (протокол №12 от 16.11.2020 г.).

Лечение пациентов в группе 1 проводили в несколько этапов. На первом этапе выполняли ФДТ. В качестве фотосенсибилизатора применяли препарат фотолон, производства «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь). Фотолон вводили внутривенно капельно в дозе 2,0 мг/кг массы тела в 200 мл физиологического раствора, время введения занимало около 30 мин. Одновременно проводили лазерное облучение крови с использованием криптонового лазера, имеющего длину волны 647-675 нм, с плотностью мощности 120-300 мВт. Через 3-4 ч после окончания внутривенного введения проводили сеанс локального облучения опухоли, для этого использовали лазерный аппарат «Латус» ($\lambda=662$ нм, $E = 300$ Дж/см²). Выполняли 3 курса ФДТ (введение фотосенсибилизатора и облучение) в течение 3 дней. Через 5 дней после окончания третьего курса ФДТ пациентам этой группы была выполнена операция.

В процессе исследования определяли уровни ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матриксных металлопротеиназ (MMPs): MMPs-2, MMPs-7, MMPs-9 в сыворотке крови до начала ФДТ в группе 1, в группе 2 – до хирургического удаления опухоли. Затем эти показатели определяли в группе 1 на пятые сутки после окончания ФДТ и до выполнения хирургического этапа. В послеоперационном периоде в обеих группах забор биологического материала (плазма крови) осуществляли на первые, третьи, пятые, седьмые, десятые сутки и через

18 мес. Забор крови и анализ показателей в группе сравнения (группа 3) осуществляли однократно.

Уровень TIMP-1 определяли иммуноферментным методом с применением реактивов R&D Diagnostics Inc. (США). Данный метод определяет количественное содержание исследуемого вещества в биологическом субстрате при помощи соединения вещества с антителами. Количественное определение MMPs в сыворотке крови проводили с использованием сывороток «Human/Mouse/Rat (total)» фирмы Quantikine®, «R&D Systems», которые являются стандартными и предназначены для выполнения прямого иммуноферментного анализа. Для измерений использовали автоматический универсальный ридер ELX800 фирмы «Bio-Tek Instruments, Inc.» (США), предназначенный для микропланшетов.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергали математической обработке на персональном компьютере, имеющем пакет прикладных программ Statistica версии 6.0, а также Excel. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство наших данных не соответствуют закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался Z-критерий и показатель достоверности p. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Кроме того, рассчитывался коэффициент корреляции рангов Спирмена (R) и показатель его достоверности p.

Результаты

Доказано, что в процессе канцерогенеза, в том числе и при поражениях кожи, происходят изменения уровней TIMP-1 и MMPs [11]. С целью уточнения характера изменения этих показателей были изучены параметры у всех 185 пациентов, принявших участие в исследовании, до начала проведения лечения (исходный фон) и в ходе последующего динамического наблюдения (см. табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения уровня TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи после лечения

Table 3

Dynamics of changes in the level of TIMP-1 and MMPs in blood serum in patients with squamous cell skin cancer after treatment

Исследуемые показатели Researched indicators	Уровень TIMP-1 и MMPs, нг/мл Level of TIMP-1 and MMPs, ng/ml		
	группа 1 ФДТ + операция group 1 PDT + surgery (n=74)	группа 2 операция group 2 surgery (n=111)	группа 3 доноры group 3 donors (n=17)
	до начала лечения (исходный фон) before treatment (initial background)		
TIMP-1	573 (526;742) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,045$	567,3 (557;684) $p_1 = 0,032$ $p_3 = 0,025$	789 (771;793)

Исследуемые показатели Researched indicators	Уровень TIMP-1 и MMPs, нг/мл Level of TIMP-1 and MMPs, ng/ml		
	группа 1 ФДТ + операция group 1 PDT + surgery (n=74)	группа 2 операция group 2 surgery (n=111)	группа 3 доноры group 3 donors (n=17)
MMPs-2	612 (510;627) $p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,045$	616 (598;627) $p_1 = 0,012$ $p_3 = 0,045$	254 (252;257)
MMPs-7	12,1 (9,3;14,7) $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,045$	10,4 (11,9;12,5) $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,045$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	852 (708;918) $p_2 = 0,013$ $p_3 = 0,056$	864 (840;910) $p_1 = 0,036$ $p_3 = 0,046$	396 (394;398)
после завершения ФДТ (группа 1) after completion of PDT (group 1)			
TIMP-1	679 (626;742) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,045$	567,3 (557;684) $p_1 = 0,032$ $p_3 = 0,025$	789 (771;793)
MMPs-2	312 (310;317) $p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,045$	616 (598;627) $p_1 = 0,012$ $p_3 = 0,046$	254 (252;257)
MMPs-7	4,1 (3,8;4,7) $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,045$	10,4 (11,9;12,5) $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,045$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	412 (408;418) $p_2 = 0,013$ $p_3 = 0,056$	864 (840;910) $p_1 = 0,036$ $p_3 = 0,046$	396 (394;398)
первые сутки после операции first day after surgery			
TIMP-1	680 (657;684) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,045$	436,4 (426,1;442,1) $p_1 = 0,032$ $p_3 = 0,026$	789 (771;793)
MMPs-2	315 (312;317) $p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,045$	741 (738;743) $p_1 = 0,012$ $p_3 = 0,045$	254 (252;257)
MMPs-7	4,3 (4,1;4,5) $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,045$	12,3 (11,9;12,5) $p_1 = 0,018$ $p_3 = 0,045$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	414 (412;416) $p_2 = 0,013$ $p_3 = 0,056$	952 (950;952) $p_1 = 0,036$ $p_3 = 0,046$	396 (394;398)
третьи сутки после операции third day after surgery			
TIMP-1	787 (776;789) $p_2 = 0,038$ $p_3 = 0,655$	442,4 (440,1;443,6) $p_1 = 0,017$ $p_3 = 0,021$	789 (771;793)
MMPs-2	299 (296;301) $p_2 = 0,023$ $p_3 = 0,021$	741 (738;742) $p_1 = 0,041$ $p_3 = 0,012$	254 (252;257)
MMPs-7	4,2 (3,9;4,5) $p_2 = 0,015$ $p_3 = 0,022$	12,3 (11,2;13,4) $p_1 = 0,038$ $p_3 = 0,026$	3,8 (3,6;4,0)

Исследуемые показатели Researched indicators	Уровень TIMP-1 и MMPs, нг/мл Level of TIMP-1 and MMPs, ng/ml		
	группа 1 ФДТ + операция group 1 PDT + surgery (n=74)	группа 2 операция group 2 surgery (n=111)	группа 3 доноры group 3 donors (n=17)
MMPs-9	401 (398;403) p ₂ = 0,038 p ₃ = 0,038	952 (950;953) p ₁ = 0,013 p ₃ = 0,057	396 (394;398)

пятые сутки после операции
fifth day after surgery

TIMP-1	783 (782;7840) p ₂ = 0,023 p ₃ = 0,017	441,3 (440,2;442,3) p ₁ = 0,022 p ₃ = 0,017	789 (771;793)
MMPs-2	249 (247;251) p ₂ = 0,041 p ₃ = 0,634	741 (739;742) p ₁ = 0,042 p ₃ = 0,023	254 (252;257)
MMPs-7	3,6 (3,4;3,8) p ₂ = 0,021 p ₃ = 0,634	12,3 (11,2;13,5) p ₁ = 0,022 p ₃ = 0,011	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	391 (389;393) p ₂ = 0,023 p ₃ = 0,765	952 (950;954) p ₁ = 0,017 p ₃ = 0,028	396 (394;398)

десятые сутки после операции
tenth day after surgery

TIMP-1	785 (784;787) p ₂ = 0,038 p ₃ = 0,634	345,1 (344,7;446,3) p ₁ = 0,048 p ₃ = 0,012	789 (771;793)
MMPs-2	248 (247;250) p ₂ = 0,041 p ₃ = 0,715	612 (610;614) p ₁ = 0,034 p ₃ = 0,033	254 (252;257)
MMPs-7	3,4 (3,1;3,6) p ₂ = 0,021 p ₃ = 0,715	10,2 (9,7;11,1) p ₁ = 0,021 p ₃ = 0,022	3,8(3,6;4,0)
MMPs-9	395 (393;397) p ₂ = 0,031 p ₃ = 0,755	862 (860;864) p ₁ = 0,043 p ₃ = 0,022	396 (394;398)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Достоверности p₁, p₂, p₃ приведены в соответствии с межгрупповыми сравнениями.

Note: Here and below: data are presented as median and interquartile range. Significances p₁, p₂, p₃ are given in accordance with intergroup comparisons.

Перед началом лечения в обеих группах отмечалось статистически достоверное снижение количества TIMP-1 и увеличение уровня MMPs в сыворотке крови.

Применение ФДТ перед выполнением хирургического лечения по поводу ПКРК (группа 1) приводит к статистически достоверному увеличению количества TIMP-1 и закономерному снижению концентрации MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Это подтверждается тем, что в группе пациентов, подвергнутым только хирургическому лечению, было выявлено статистически достоверное снижение показателя TIMP-1, и,

как следствие, увеличение всех показателей MMPs в сравнении с результатами, полученными у доноров и пациентов, получивших комбинированное лечение. Очевидно, что ПКРК приводит к изменениям в уровнях TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Существенных статистически значимых различий в исследуемых показателях у пациентов с ПКРК T1-2N0M0 стадии выявлено не было.

В первые послеоперационные сутки у пациентов группы II было зарегистрировано статистически достоверное снижение TIMP-1 до 436,4 нг/мл и увеличение всех исследуемых показателей MMPs по сравнению

с данными, полученными у доноров. У больных, включенных в группу 1, уровни TIMP-1, MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 не изменились по сравнению с показателями, полученными после проведения ФДТ.

К третьим суткам после операции у пациентов, леченных только хирургическим методом, статистически достоверных изменений в уровне TIMP-1 и MMPs не отмечалось. У пациентов, получивших комбинированное лечение, выявлено статистически достоверное повышение количества TIMP-1 до уровня, наблюдаемого у доноров. У этих больных отмечено снижение концентрации всех исследуемых MMPs, вместе с тем, по сравнению с данными доноров, их значения были статистически достоверно выше.

К пятым суткам после хирургического лечения у пациентов группы 2 статистически достоверных изменений в лабораторных показателях отмечено не было. У пациентов группы 1, леченных комбинированным методом, было отмечено, что показатели MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 статистически достоверно снижались и не отличались от значений, регистрируемых в группе здоровых доноров.

Существенных изменений в исследуемых показателях у пациентов с ПКРК в обеих группах наблюдения на седьмые послеоперационные сутки отмечено не было, статистически достоверно они не отличались от данных, наблюдаемых на пятые сутки после хирургического лечения.

К десятым суткам после операции у пациентов, которым проводилась неоадьювантная ФДТ, статистически достоверных изменений не получено. В группе 2 отмечалось увеличение показателя TIMP-1 и, как следствие, снижение уровней исследуемых MMPs. Однако концентрации MMPs оставались статистически достоверно выше, чем у доноров, их значения стали соответствовать результатам, установленным до начала хирургического лечения.

В отдаленном послеоперационном периоде изменений в анализируемых показателях у пациентов обеих групп отмечено не было, все исследуемые показатели соответствовали данным, полученным на десятые сутки после операции.

Таким образом, в результате исследования установлено, что хирургическое удаление опухоли без проведения неоадьювантной ФДТ не восстанавливает исследуемые показатели. Они оставались статистически достоверно повышенными как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Однако выполнение комбинированного лечения позволило уже до начала хирургического этапа статистически достоверно повысить уровень TIMP-1, что закономерно приводило к снижению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. При динамическом наблюдении определено полное восстановление уровня TIMP-1, что, в свою очередь, способствовало увеличению количества всех MMPs.

В ходе исследования было установлено, что показатель TIMP-1 в группе 1 до начала хирургического этапа лечения составлял 679 нг/мл, к 10-м суткам послеоперационного периода – 785 нг/мл, в группе 2 – 567,3 нг/мл и 345,1 нг/мл, соответственно. Была выполнена оценка результатов исследования методом непараметрического статистического анализа с целью установления достоверности различий в изучаемых группах с использованием критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Критерии Манна-Уитни: $U = 251,500$; $Z = 2,927316$ ($p = 0,003419$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,433333 ($p < 0,01$).

Исходный уровень MMPs-2 в группе 1 составлял 312 нг/мл, к 10-м суткам послеоперационного периода – 248 нг/мл; в группе 2 – 616 нг/мл и 612 нг/мл, соответственно. Критерий Манна-Уитни: $U = 117,0000$; $Z = 4,915821$ ($p = 0,000001$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,60000 ($p < 0,001$). Уровень MMPs-7 в группе 1 составлял 4,1 нг/мл и 3,4 нг/мл; в группе 2 – 10,4 нг/мл и 10,2 нг/мл, соответственно. Критерий Манна-Уитни: $U = 125,0000$; $Z = 4,797546$ ($p = 0,000002$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,60000 ($p < 0,001$). Уровень MMPs-9 в группе 1 был равен 412 нг/мл и 395 нг/мл; в группе 2 – 864 нг/мл и 862 нг/мл, соответственно. Критерий Манна-Уитни: $U = 251,5000$; $Z = 2,927316$ ($p = 0,000001$); критерий Колмогорова-Смирнова: Max Neg Difference = 0,00; Max Pos Difference = 0,60000 ($p < 0,001$). Определяется сильная обратная связь ($r = -0,87$) между показателем TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови.

Одними из важнейших критериев оценки эффективности лечения онкологического больного являются выживаемость, отсутствие рецидива и прогрессирования заболевания. Проведено изучение этих показателей у пациентов, включенных в 1 и 2 группы наблюдения. Учитывая тот факт, что у пациентов, включенных в наше исследование, ПКРК диагностирован на стадии T1-2N0M0, то за период динамического наблюдения летальных случаев от основного заболевания не было зарегистрировано. Были отмечены летальные исходы у 12 (6,5%) пациентов от сопутствующей патологии, в основном от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Считаем необходимым отметить, что все умершие пациенты были из группы 2, в которой выполнялось только хирургическое лечение без применения ФДТ.

При анализе других показателей было установлено, что метастазирование было выявлено у 19 (10,3%) пациентов с ПКРК в сроки от 3 до 7 лет. Во всех наблюдениях диагностированы метастазы в региональных лимфатических узлах, что потребовало проведения химиотерапии. Лимфогенные метастазы преимущественно были выявлены у 16 (8,6%) пациентов группы 2. В группе комплексного лечения метастазы были

установлены только у 3 (1,6%) пациентов ($p < 0,05$). Очевидно, что применение метода ФДТ, а затем выполнение оперативного пособия при лечении больных ранней стадией ПКРК позволяет снизить риск лимфогенного метастазирования в отдаленном периоде. Рецидив заболевания был отмечен у 15 (8,1%) пациентов: из них в группе 1 – у 4 (2,2%), в группе 2 – у 11 (9,5%) ($p < 0,05$). Таким образом, комбинированное лечение, включающее проведение ФДТ перед хирургическим этапом, является эффективным методом терапии больных локализованным ПКРК и может быть рекомендован для широкого применения.

Обсуждение

Установлено, что уже на ранних стадиях ПКРК регистрируются изменения в показателях TIMP-1, MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Хирургическое лечение не приводило к восстановлению исходного уровня показателей, они оставались статистически достоверно повышенными как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Возможно, ПКРК вырабатывает вещества, способствующие снижению количества TIMP-1, что, в свою очередь, ведет к росту количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови. Известно, что тканевые коллагеназы MMPs-2 и MMPs-9 гидролизуют коллаген IV типа – основу базальной пластинки в дермоэпидермальном соединении, способствуя опухолевой инвазии. Кроме этого, разрушение коллагена IV типа способствует глубокому поражению эпителиальных клеток от разрушения мембран до сосудистой инвазии. MMPs-2 и MMPs-9 высвобождают также ряд ангиогенных факторов, в том числе VEGF, который считается основным поликлональным индуктором ангиогенеза. Разрушение коллагена сосудов способствует нарушению сосудистой стенки, что приводит к эндотелиальной дисфункции [14]. Исследования зарубежных ученых [15] убедительно показали, что канцерогенез сопровождается нарушением равновесия

онкогенов и проонкогенов. Эти процессы приводят к гипоксии, индукции ангиогенеза (созданию опухолевого сосудистого русла), гидролизу базальной мембраны и экстраклеточного матрикса благодаря способности металлопротеиназ разлагать практически все их компоненты (коллагены всех типов, эластин, протеогликаны, ламинин и другие); опухолевой прогрессии и метастазированию.

Результаты нашего исследования показывают, что применение ФДТ перед хирургическим лечением у пациентов с ранней стадией ПКРК способствует нормализации уровня TIMP-1, что ведет к нормализации уровня MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови. При этом предотвращается повреждение эндотелия сосудистой стенки как в ближайшем, так и в отдаленном периоде после лечения [16]. Необходимо отметить, что удаление опухоли без применения ФДТ не приводило к коррекции уровня металлопротеиназ: как до хирургического лечения, так и после него отмечалось увеличение этих показателей. Возможно, что хирургическое лечение без применения ФДТ не приводит к устранению причин, индуцирующих развитие ПКРК. Однако данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что у пациентов с начальной стадией ПКРК регистрируются изменения показателей металлопротеиназ в сыворотке крови, что проявляется снижением уровня TIMP-1 и увеличением MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Эти изменения являются триггером разрушения коллагена сосудов и нарушения целостности сосудистой стенки. ФДТ способствует нормализации уровня TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови, опосредованно предотвращает повреждение эндотелия сосудистой стенки и предупреждает изменения в показателях гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрункин Д.Н., Жарикова И.П., Кожевников Ю.А., Задонцева Н.С. Фотодинамическая терапия плоскоклеточного рака кожи щеки (клиническое наблюдение) // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 38-40.
2. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А., Байкалова О.И., Воробьев А.А. Криогенные технологии в паллиативном лечении больных распространенным плоскоклеточным раком кожи // *Паллиативная медицина и реабилитация*. – 2020. – № 3. – С. 19-23.
3. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи // *Практическая онкология*. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 80-91.
4. Байкалова О.И., Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А.Г. Лечение плоскоклеточного рака кожи с применением криогенных технологий // *Сибирский онкологический журнал*. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 99-105.
5. Дзыбова Э.М., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2015. – Т. 4, № 14. – С. 4-14

REFERENCES

1. Strunkin D.N., Zharikova I.P., Kozhevnikov Yu.A., Zadontseva N.S. Photodynamic therapy for squamous cell skin cancer of the cheek (clinical observation). *Biomedical Photonics*, 2017, Vol. 6 (2), pp. 38-40. (in Russ.)
2. Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radzhabova Z.A., Baykalova O.I., Vorob'ev A.A. Cryogenic technologies in the palliative treatment of patients with advanced squamous cell skin cancer. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*, 2020, Vol. 3, pp. 19-23. (in Russ.)
3. Gantsev Sh.H., Yusupov A.S. Squamous cell skin cancer. *Prakticheskaya onkologiya*, 2012, Vol. 2 (13), pp. 80-91. (in Russ.)
4. Baykalova O.I., Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radzhabova Z.A.G. Treatment of squamous cell skin cancer using cryogenic technology. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2020, Vol. 19 (6), pp. 99-105. (in Russ.)
5. Dzybova Je.M., Vardanyan K.L., Vasilevskaya E.A. Squamous cell skin cancer: clinic, diagnosis, treatment and prevention methods. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2015, Vol. 14 (4), pp. 4-14. (in Russ.)

6. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 9-14.
7. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия, обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия фотодиагностика. – 2014. – №1. – С. 3-7.
8. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкология. – 2007. – № 4. – С. 204–210.
9. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 69-79.
10. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы // Тихоокеанский медицинский журнал – 2014. – № 2. – С. 101-104.
11. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Васильева О.С. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – №2 (116). – С. 82-91.
12. Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М. Патологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, №1. – С. 77-84.
13. Leiter U., Keim U., Eigentler T., Katalinic A., Holleczek B., Martus P., Garbe C. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany // J. Invest. Dermatol. – 2017 – Vol. 137 (9). – P. 1860-1867.
14. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матричные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 62-70.
15. Murchison A.P. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review // Clin Experiment Ophthalmol. – 2015. – Vol. 39. – № 1. – P. 65-83.
16. Масляков В.В., Дралина О.И., Поляков А.В., Ким Л.М. Состояние коагуляционных свойств крови у больных с базальноклеточным раком кожи в послеоперационном периоде // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – №6. – С. 794-799.
6. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S. Photodynamic therapy of epithelial malignant skin neoplasms. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, Vol. 3, pp. 9-14. (in Russ.)
7. Filonenko E.V. Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy, rationale for application and possibilities in oncology. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014; Vol. 1, pp. 3-7. (in Russ.)
8. Gel'fond M.L. Photodynamic therapy in oncology. *Prakticheskaya onkologiya*, 2007, Vol. 4, pp. 204-210. (in Russ.)
9. Gel'fond M.L. Differential diagnostics of skin tumors in the practice of dermatologists and cosmetologists. *Prakticheskaya onkologiya*, 2012; Vol. 2 (13), pp. 69-79. (in Russ.)
10. Gamayunov S.V., Shakhova N.M., Denisenko A.N. Photodynamic therapy - advantages of the new methodology and organization of the service. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 2014, Vol. 2, pp. 101-104. (in Russ.)
11. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Vasil'eva O.S. Prognostic significance of proteases in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*, 2005, Vol. 2 (116), pp. 82-91. (in Russ.)
12. Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Kim L.M. Pathophysiological justification of photodynamic therapy in the initial stage of squamous cell skin cancer. *Voprosy onkologii*, 2021, Vol. 1 (67), pp. 77-84. (in Russ.)
13. Leiter U., Keim U., Eigentler T., Katalinic A., Holleczek B., Martus P., Garbe C. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *J. Invest. Dermatol*, 2017, Vol. 137 (9), pp. 1860-1867.
14. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2003, Vol. 2, p. 62-70. (in Russ.)
15. Murchison A.P. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2015, Vol. 39 (1), pp. 65-83.
16. Masljakov V.V., Dralina O.I., Poljakov A.V., Kim L.M. Condition of blood coagulation properties in patients with basal cell skin cancer in the postoperative period. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*, 2018, Vol. 6, pp. 794-799. (in Russ.)