

Влияние разных вариантов лучевого лечения на параметры тканевого активатора плазминогена и его ингибитора в крови больных с метастатическим поражением головного мозга

© И.А. Горошинская✉, А.А. Бабасинов, И.В. Каплиева, Э.Е. Росторгуев, С.Г. Власов, О.Г. Родионова, П.С. Качесова, Ю.А. Петрова, Л.К. Трепитаки

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Распространенность метастатического поражения головного мозга (МПГМ), сопровождающаяся высокой смертностью, и ограниченные возможности лечения, связанные с локализацией процесса, обуславливают важность изучения метаболических систем, участвующих в прогрессировании злокачественного заболевания и чувствительности к противоопухолевому лечению. Одной из них является фибринолитическая система, включающая ряд активаторов, ингибиторов и рецепторов.

Цель. Изучить уровень и активность тканевого активатора плазминогена (tPA), а также ингибитора фибринолиза в крови больных с МПГМ при различных вариантах радиотерапевтического лечения.

Материалы и методы. В плазме крови 38 пациентов с МПГМ методом иммуноферментного анализа исследованы активность и содержание tPA и ингибитора активаторов плазминогена 1-го типа. Результаты сопоставлялись с данными 18 человек без онкологической патологии (группа доноров). По вариантам лечения сформировано 3 группы: контрольная – стереотаксическая радиотерапия на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной дозы 30 Гр; основная 1-я группа – после сеанса предоперационной радиохирургии с РОД 10–15 Гр через 24 ч удален метастатический очаг; основная 2-я группа – проводилась стажированная радиохирургия (СРХ) в 3 этапа с РОД 10 Гр с интервалом между сеансами 14 дней (всего 30 Гр).

Результаты. Больные с МПГМ до начала лечения характеризовались повышением активности tPA в 2,1 раза при снижении его содержания в 3,6 раза, приведшим к 10-кратному повышению коэффициента их соотношения. В контрольной группе активность tPA оставалась повышенной на 3-и сутки после операции, через месяц не отличалась от уровня у доноров, а содержание tPA оказалось сниженным. В обеих основных группах на протяжении всего периода наблюдения отмечен повышенный уровень активности tPA, который через месяц оказался выше в 2,6 раза показателя в контрольной группе ($p \leq 0,001$). Только больных, получавших СРХ, характеризовало повышение изначально сниженного содержания tPA с изменением в сторону нормализации отношения активности tPA к его содержанию, что сопровождалось увеличением до уровня доноров активности ингибитора активаторов плазминогена 1-го типа.

Заключение. Выявленная динамика параметров tPA может способствовать клинической эффективности СРХ.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, предоперационная радиохирургия, стажированная радиохирургия, бессобитыйная выживаемость больных, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активаторов плазминогена

Для цитирования: Горошинская И.А., Бабасинов А.А., Каплиева И.В., Росторгуев Э.Е., Власов С.Г., Родионова О.Г., Качесова П.С., Петрова Ю.А., Трепитаки Л.К. Влияние разных вариантов лучевого лечения на параметры тканевого активатора плазминогена и его ингибитора в крови больных с метастатическим поражением головного мозга. *Consilium Medicum*. 2026;28(2):119–124. DOI: 10.26442/20751753.2026.2.203584

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Effect of different variants of radiation treatment on the parameters of tissue plasminogen activator and its inhibitor in the blood of patients with metastatic brain lesions

© Irina A. Goroshinskaya✉, Artem A. Babasinov, Irina V. Kaplieva, Eduard E. Rostorguev, Stanislav G. Vlasov, Olga G. Rodionova, Polina S. Kachesova, Yulia A. Petrova, Lidia K. Trepitaki

National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

Background. The prevalence of metastatic brain tumors (MBT), accompanied by high mortality and limited treatment options associated with the localization of the process, underscores the importance of studying the metabolic systems involved in the progression of malignant disease and sensitivity to antitumor treatment. One such system is the fibrinolytic system, which comprises a series of activators, inhibitors, and receptors.

Aim. To examine the levels and activities of tissue plasminogen activator (tPA), as well as fibrinolysis inhibitor, in the blood of patients with MBT who are undergoing various radiotherapeutic treatments.

Materials and methods. The activity and content of tPA and type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) were studied in the blood plasma of 38 patients with MBT by enzyme-linked immunosorbent assay. The results were compared with the data of 18 people without oncologic pathology (donor group). Three groups were formed according to the treatment options: Control group – stereotactic radiotherapy on the place of the removed metastasis with a single focal dose (SFD) of 6 Gy up to a total dose of 30 Gy; Main group No. 1 – after a session of preoperative radiosurgery with a SFD of 10–15 Gy, the metastatic focus was removed 24 hours later; Main group No. 2 – staged radiosurgery (SRS) was performed in 3 stages with a SFD of 10 Gy and an interval between sessions of 14 days (total 30 Gy).

Results. For patients with metastatic brain lesions, before the start of treatment, a 2.1-fold increase in tPA activity was typical, with a 3.6-fold decrease in its content, leading to a 10-fold increase in their ratio. In the control group, tPA activity remained elevated 3 days after surgery, after a month it did not differ from the level in donors, and the tPA content was reduced. In both main groups, a heightened level of tPA activity was observed throughout the observation period. After one month, this activity was found to be 2.6 times higher compared to the control group ($p \leq 0.001$). Only patients receiving SRS were characterized by an increase in the initially decreased tPA content, accompanied by a shift towards normalization of the ratio of tPA activity to its content. This was concomitant with an increase in PAI-1 activity, reaching the donor level.

Conclusion. The identified dynamics of tPA parameters may contribute to the clinical efficacy of SRS.

Keywords: metastatic brain tumors, preoperative radiosurgery, staged radiosurgery, event-free survival of patients, tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor

For citation: Goroshinskaya IA, Babasinov AA, Kaplieva IV, Rostorguev EE, Vlasov SG, Rodionova OG, Kachesova PS, Petrova YuA, Trepitaki LK. Effect of different variants of radiation treatment on the parameters of tissue plasminogen activator and its inhibitor in the blood of patients with metastatic brain lesions. *Consilium Medicum*. 2026;28(2):119–124. DOI: 10.26442/20751753.2026.2.203584

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МППГМ) выявляется почти у 1/3 пациентов со злокачественными новообразованиями и характеризуется высокой летальностью [1–3].

В связи с ограниченными возможностями хирургического лечения, связанными с распространенностью процесса и расположением опухолевых очагов в функционально значимых структурах мозга, повышается роль лучевой терапии и становится особенно актуальным применение стереотаксической радиотерапии (СРТ), которая позволяет снизить проявления нейротоксичности при облучении всего ГМ [4–6].

Несомненный интерес представляет изучение влияния различных вариантов радиотерапии на метаболические системы, играющие важную роль в процессе канцерогенеза. Ранее нами показаны изменения редокс-статуса крови больных с метастазами в ГМ при радиотерапевтическом лечении [7].

Роль фибринолитической системы доказана при неоплазиях разных локализаций [8]. Обсуждается участие компонентов фибринолитической системы в прогрессировании опухоли, инвазии, метастазировании, пролиферации, клиническом исходе и минимальной остаточной болезни [9, 10]. Наиболее значимым ферментом в системе фибринолиза является плазмин, образующийся из плазминогена, преимущественно в печени под действием сериновых протеиназ: тканевого активатора плазминогена (tPA) и урокиназного активатора плазминогена, или урокиназы. Превращение плазминогена в плазмин жестко регулируется активаторами, ингибиторами и рецепторами плазминогена, которые в совокупности образуют систему, называемую системой активации плазминогена [11]. Более значимым для активации плазминогена является tPA, синтезируемый в клетках эндотелия, моноцитах, мегакариоцитах и других клетках. Его аффинность к плазминогену выше, чем у uPA, однако для осуществления своей функции ему необходимо взаимодействие с фибрином. Функция регуляции фибринолиза осуществляется ингибиторами, к которым относятся ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2-го типа (PAI-1 и PAI-2). PAI-1 является фибринолитическим ферментом, осуществляющим быструю ингибиторную активность по отношению к tPA и uPA, представляющим собой протеин, высвобождаемый в кровоток из эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Его основная функция заключается в локализации процессов фибринолиза путем связывания с tPA [12]. Что касается злокачественной патологии, tPA изучается реже, чем урокиназный. Как показали наши исследования, у больных с МППГМ до начала лечения наблюдалось увеличение в плазме крови активности только tPA при снижении содержания обоих активаторов, в то время как в ликворе больных с МППГМ показатели tPA не отличались от уровня у пациентов с доброкачественными опухолями, а активность и содержание uPA оказались ниже [13].

Цель исследования – изучить уровень и активность tPA, а также ингибитора фибринолиза PAI-1 в крови больных с МППГМ при различных вариантах радиотерапевтического лечения.

Материалы и методы

В плазме крови 38 пациентов обоего пола в возрасте $59,9 \pm 8,9$ года с установленным по данным магнитно-резонансной томографии МППГМ определяли содержание и активность tPA и PAI-1 (Technoclonе, Австрия) с помощью метода иммуноферментного анализа на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (производитель – Tecan Austria GmbH, Австрия). Результаты сопоставлялись с данными 18 человек без онкологической патологии (группа доноров).

Больные проходили радиотерапевтическое лечение в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону) в 2022–2024 гг. По вариантам лечения сформировано 3 группы: контрольная – СРТ на ложе удаленного метастаза с разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной дозы 30 Гр; основная 1-я – после сеанса предоперационной радиохирургии с РОД 10–15 Гр через 24 ч удалялся метастатический очаг; основная 2-я – проводилась стажированная радиохирургия (СРХ) в 3 этапа (SRS1, SRS2, SRS3) с РОД 10 Гр с интервалом между сеансами 14 дней (всего 30 Гр). Отбор пациентов с диагнозом МППГМ производился в группы исследования согласно критериям включения. У всех пациентов получено информированное согласие на проведение исследований и обработку персональных данных. Протокол исследования одобрен советом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол №27 от 09.09.2022).

Способ стажированной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей ГМ разработан авторами статьи, патент патент¹. Больным, вошедшим в основную 2-ю группу, удаление метастатического очага не проводилось, что обусловлено объемом и локализацией опухоли, не позволявшим осуществить радикальное хирургическое вмешательство.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по Т-тесту Стьюдента для двух независимых выборок и для зависимых данных, а также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку во многих случаях распределение являлось близким к нормальному, в таблицах 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 $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$ при сравнении 2 групп, при сравнении 3 групп – при $p < 0,017$, при сравнении 4 групп – при $p < 0,0085$.

Результаты

В табл. 1 представлены результаты исследования активности и содержания tPA, а также рассчитанный коэффициент соотношения между ними.

До лечения у всех больных с МППГМ наблюдалось более чем двукратное увеличение активности tPA при одновре-

¹Патент №2827299 С1 Российской Федерации, МПК 51 А61N 5/10, А61B 6/03. Францианц Е.М., Бабашинов А.А., Вошедский В.И., и др. Способ стажированной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей головного мозга при раке молочной железы: заявлен 06.12.2023; опубл. 23.09.2024. Бюл. №27.

Таблица 1. Активность и содержание tPA в плазме крови больных с МПГМ в процессе лечения
Table 1. Activity and level of tPA in the plasma of patients with brain metastases during treatment

Группы	tPA (активность), ЕД/мл	tPA (содержание), нг/мл	Коэффициент tPA акт./ tPA сод.
Доноры (n=18)	0,130±0,014; 0,115 [0,094; 0,168]	11,547±0,529; 11,75 [9,80; 12,96]	0,0120±0,0017; 0,0109 [0,0068; 0,0138]
Все больные до лечения (n=38)	0,271±0,015; 0,280 [0,190; 0,340] ($p_d=0,000000$)	3,189±0,321; 2,930 [1,835; 3,970] ($p_d=0,000000$)	0,1259±0,0193; 0,0955 [0,0567; 0,1348] ($p_d=0,000228$)
<i>Контрольная группа (операция + СРТ)</i>			
До операции (n=14)	0,287±0,021; 0,286 [0,21; 0,34] ($p_d=0,000001$)	3,617±0,670; 3,280 [1,91; 5,68] ($p_d=0,000000$)	0,1372±0,0443; 0,0909 [0,0684; 0,156] ($p_d=0,003141$)
3-й день после (n=11)	0,294±0,015; 0,290 [0,25; 0,34] ($p_d=0,000000$)	3,973±0,547; 3,440 [2,58; 5,94] ($p_d=0,000000$)	0,0951±0,0184; 0,0727 [0,0539; 0,129] ($p_d=0,000004$)
Через 1 мес (n=5)	0,14±0,007; 0,14 [0,13; 0,15] ($p^1=0,000888$; $p^2=0,000014$)	3,500±0,528; 3,500 [2,71; 4,29] ($p_d=0,000000$)	0,00597±0,0009; 0,0051 [0,0046; 0,0069] ($p_d=0,007375$; $p^2=0,006394$)
<i>Основная 1-я группа (радиохирургия + удаление метастатического очага)</i>			
До радиохирургии (n=6)	0,261±0,054; 0,315 [0,10; 0,343] ($p_d=0,002822$)	2,876±1,066; 2,229 [1,15; 4,50] ($p_d=0,000000$)	0,1422±0,0526; 0,0911 [0,0408; 0,2957] ($p_d=0,000191$)
3-й день после операции (n=6)	0,386±0,050; 0,350 [0,350; 0,433] ($p_d=0,000001$)	2,646±0,462; 2,637 [1,50; 3,30] ($p_d=0,000000$)	0,1867±0,0545; 0,1499 [0,1061; 0,2333] ($p_d=0,000000$)
Через 1 мес (n=5)	0,374±0,048; 0,370 [0,32; 0,41] ($p_d=0,000001$; $p_{кон}=0,001355$)	2,250±0,487; 2,250 [1,51; 2,25] ($p_d=0,000000$)	0,1799±0,0221; 0,1644 [0,1589; 0,1822] ($p_d=0,000000$)
<i>Основная 2-я группа (СРХ)</i>			
Перед SRS1 (n=18)	0,263±0,022; 0,275 [0,175; 0,340] ($p_d=0,000017$)	2,983±0,328; 2,780 [2,390; 3,515] ($p_d=0,000000$)	0,1130±0,0186; 0,1075 [0,0567; 0,1247] ($p_d=0,000010$)
Перед SRS2 (n=16)	0,283±0,009; 0,284 [0,259; 0,309] ($p_d=0,000000$; $p_{кон}=0,000000$)	2,004±0,242; 1,927 [1,172; 2,700] ($p_d=0,000000$; $p_{кон}=0,027741$)	0,1861±0,0298; 0,1385 [0,1111; 0,2361] ($p_d=0,000001$; $p_1=0,037689$)
Перед SRS3 (n=14)	0,329±0,020; 0,305 [0,280; 0,388] ($p_d=0,000000$; $p_1=0,043553$; $p_{кон}=0,000043$)	5,602±0,649; 5,260 [3,895; 6,568] ($p_d=0,000000$; $p_1=0,000434$; $p_2=0,000008$; $p_{оч.1}=0,009147$)	0,0683±0,0077; 0,0634 [0,0484; 0,0939] ($p_d=0,000000$; $p_1=0,063094$; $p_2=0,001228$; $p_{оч.1}=0,000011$)
Через 1 мес (n=7)	0,367±0,022; 0,367 [0,320; 0,410] ($p_d=0,000000$; $p_1=0,014622$; $p_{кон}=0,000008$)	6,787±0,699; 6,350 [5,23; 8,91] ($p_d=0,000050$; $p_1=0,000009$; $p_2=0,000000$; $p_{оч.1}=0,000648$)	0,0574±0,0066; 0,0535 [0,0432; 0,0644] ($p_d=0,000000$; $p_1=0,095550$; $p_2=0,010684$; $p_{оч.1}=0,000111$)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: 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; $p_{оч.1}$ – относительно показателей через месяц в контрольной группе; $p_{кон.1}$ – относительно показателей через месяц в основной 1-й группе. SRS1–3 – этапы СРХ. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ для p_d , а также $p_{оч.1}$ и $p_{кон.1}$. Для p^1 и p_1 – при $p<0,017$; для p^2 и p_2 – при $p<0,0085$. Представлены только значения при $p<0,1$.
 Note. Here and in Table 2: statistical significance of differences: p_d – versus the donor group; p^1 – versus the values before surgery; p^2 – versus the values on Day 3 after surgery; p_1 – versus the values before SRS1; p_2 – versus the values before SRS2; $p_{оч.1}$ – versus the values at 1 month in the control group; $p_{кон.1}$ – versus the values at 1 month in the test Group 1. SRS1–3 – stages of the staged radiosurgery. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$ for p_d , as well as $p_{оч.1}$ and $p_{кон.1}$ for p^1 and p_1 , the differences were considered statistically significant at $p<0.017$, and for p^2 and p_2 at $p<0.0085$. Table shows only values at $p<0.1$.

менном снижении его содержания в среднем в 3,6 раза относительно показателей у доноров, что привело к десятикратному повышению коэффициента их соотношения [13].

В контрольной группе на 3-и сутки после операции все параметры системы tPA не отличались от исходного уровня. По сравнению с донорами активность и коэффициент соотношения активности к содержанию tPA (акт./сод.) оказались повышены в 2,3 и 7,9 раза соответственно, а содержание tPA снижено в 2,9 раза ($p<0,00001$ во всех случаях). Через месяц после проведенного лечения активность tPA и коэффициент снизились относительно предыдущего срока наблюдения в 2,1 и 15,9 раза и статистически значимо не отличались от уровня у доноров, а содержание tPA осталось сниженным.

В обеих основных группах наблюдался повышенный уровень активности tPA на протяжении всего периода наблюдения. В основной 1-й группе превышение уровня доноров составило: до операции – в 2 раза, на 3-и сутки после операции – в 3 раза, через месяц – в 2,9 раза. Схожая динамика активности tPA наблюдалась и в основной 2-й группе: повышенный уровень перед SRS1 – в 2 раза, перед SRS2 – в 2,2 раза, перед SRS3 – в 2,5 раза, через месяц – в 2,8 раза относительно доноров. Отметим, что в обеих основных группах активность tPA через месяц после начала лечения значимо превышала (в 2,6 раза) уровень показателя в контрольной группе, в основной 2-й группе это повышение наблюдалось на всех этапах лечения после первого сеанса СРХ (см. табл. 1).

Содержание tPA в основной 1-й группе оставалось сниженным на всех этапах наблюдения (в 3,9–5,1 раза; $p=0,000000$), без статистически значимых отличий между сроками наблюдения. Иная динамика наблюдалась в основной 2-й группе: перед SRS2 содержание tPA снижалось еще сильнее – в 1,5 раза относительно исходного значения и в 5,8 раза относительно уровня в крови доноров. Однако при

продолжении СРХ отмечалось статистически значимое повышение содержания тканевого активатора относительно предыдущих этапов так, что он превысил уровень до начала лечения в 1,9–2,3 раза, оставаясь ниже донорского не более чем в 2 раза. На заключительном этапе лечения уровень показателя в основной 2-й группе оказался выше, чем у больных основной 1-й группы, в 2,5–3 раза. В результате повышения в основной группе, начиная со второго сеанса СРХ, не только активности, но и содержания tPA наблюдалось резкое снижение коэффициента их соотношения. В основной 2-й группе коэффициент акт./сод. перед SRS3 и через месяц оказался в 2,6–3,1 раза ниже, чем в основной 1-й группе, и превышал уровень в группе доноров в 4,8–5,7 раза, а не в 15 раз как в основной 1-й группе (см. табл. 1).

Исследованы активность и содержание PAI-1, представленные в табл. 2.

До начала лечения активность PAI-1 оказалась снижена в крови всех групп больных с МПГМ в 1,8–3,6 раза и оставалась сниженной на всех этапах лечения в контрольной и основной 1-й группах. Наибольшее снижение зафиксировано на 3-и сутки после операции: в контрольной группе – в 1,9 раза относительно фона и в 3,5 раза по сравнению с донорами; в основной 1-й группе – в 2,5 и 9 раз соответственно. При этом в основной 1-й группе через месяц активность PAI-1 оказалась повышена относительно предыдущего срока в 3,9 раза и снижена относительно контроля лишь в 2,3 раза. Только проведение СРХ (основная 2-я группа) приводило к нормализации активности ингибитора перед SRS3, которая сохранялась и через месяц после лечения. При этом показатель оказался статистически значимо выше, чем в контрольной группе, в 2,2–2,3 раза, а относительно основной 1-й группы – в 1,9–2 раза.

Содержание PAI-1 снижено во всех группах больных на всех этапах лечения, в основном в 1,9–2,3 раза. Наибольшее

Таблица 2. Активность и содержание PAI-1 в плазме крови больных с МПГМ в процессе лечения
Table 2. Activity and level of PAI-1 in the plasma of patients with brain metastases during treatment

Группы	PAI-1 (активность), ЕД/мл	PAI-1 (содержание), нг/мл	Коэффициент, PAI-1 акт./сод.
Доноры (n=18)	5,813±0,324; 5,77 [4,79; 6,75]	72,27±8,37; 75,60 [48,50; 105,00]	0,0946±0,0099; 0,0775 [0,0653; 0,1054]
Все больные до лечения (n=38)	2,406±0,274; 2,010 [1,455; 2,765] ($p_d=0,000000$)	33,35±3,16; 27,65 [18,85; 48,55] ($p_d=0,000002$)	0,0842±0,0100; 0,0720 [0,0407; 0,1044]
<i>Контрольная группа (операция + СРТ)</i>			
До операции (n=14)	3,205±0,445; 2,370 [2,01; 4,24] ($p_d=0,000054$)	31,48±6,08; 24,89 [12,30; 37,65] ($p_d=0,000584$)	0,1319±0,0182; 0,1109 [0,0905; 0,1706] ($p_d=0,077550$)
3-й день после (n=11)	1,661±0,413; 0,900 [0,80; 2,60] ($p_d=0,000000$; $p^1=0,020677$)	14,96±1,85; 16,52 [9,57; 20,35] ($p_d=0,000006$; $p^1=0,028800$)	0,1044±0,0159; 0,0808 [0,0641; 0,1481]
Через 1 мес (n=5)	2,158±0,413; 1,997 [1,723; 2,635] ($p_d=0,000007$)	35,90±4,86; 29,50 [28,20; 43,60] ($p_d=0,026098$; $p^2=0,000199$)	0,0611±0,0023; 0,0604 [0,0596; 0,0638] ($p_d=0,072607$; $p^1=0,035430$; $p^2=0,093096$)
<i>Основная 1-я группа (радиохирургия + удаление метастатического очага)</i>			
До радиохирургии (n=6)	1,626±0,442; 1,310 [0,857; 2,397] ($p_d=0,000001$)	35,04±6,30; 31,17 [24,40; 51,50] ($p_d=0,015363$)	0,0433±0,0056; 0,0420 [0,0313; 0,0513] ($p_d=0,005384$)
3-й день после операции (n=6)	0,648±0,065; 0,568 [0,54; 0,79] ($p_d=0,000000$; $p^1=0,053445$)	46,84±13,27; 35,39 [25,67; 68,01]	0,0189±0,0041; 0,0209 [0,0082; 0,0211] ($p_d=0,000016$; $p^1=0,005508$)
Через 1 мес (n=5)	2,505±0,746; 2,490 [1,540; 2,506] ($p_d=0,000177$; $p^2=0,022755$)	27,43±3,11; 26,28 [23,31; 29,84] ($p_d=0,007415$)	0,0938±0,0290; 0,0840 [0,0406; 0,1068] ($p^1=0,093192$; $p^2=0,020076$)
<i>Основная 2-я группа (СРХ)</i>			
Перед SRS1 (n=18)	2,001±0,396; 1,595 [0,815; 2,215] ($p_d=0,000000$)	34,35±4,39; 29,85 [18,85; 48,55] ($p_d=0,000317$)	0,0577±0,0071; 0,0467 [0,0350; 0,0805] ($p_d=0,004948$)
Перед SRS2 (n=16)	2,501±0,396; 2,40 [1,455; 3,67] ($p_d=0,000000$)	36,29±3,96; 36,23 [24,96; 45,07] ($p_d=0,000439$)	0,0711±0,0105; 0,0690 [0,0545; 0,0788]
Перед SRS3 (n=14)	4,831±0,599; 4,916 [4,00; 5,80] ($p_1=0,000385$; $p_2=0,002427$; $p_{кон.}=0,018821$; $p_{очн.1}=0,050529$)	38,11±6,54; 39,37 [21,20; 45,24] ($p_d=0,003638$)	0,1412±0,0128; 0,1271 [0,1099; 0,1879] ($p_d=0,007337$; $p_1=0,000002$; $p_2=0,000195$; $p_{кон.}=0,001886$)
Через 1 мес (n=7)	5,005±0,433; 4,974 [3,725; 6,137] ($p_1=0,000194$; $p_2=0,001080$; $p_{кон.}=0,000431$; $p_{очн.1}=0,011337$)	35,56±4,24; 39,26 [25,19; 45,97] ($p_d=0,009192$)	0,1473±0,0121; 0,1521 [0,1185; 0,1850] ($p_d=0,005193$; $p_1=0,000001$; $p_2=0,000334$; $p_{кон.}=0,000154$; $p_{очн.1}=0,086126$)

снижение – в 4,8 раза – наблюдалось в контрольной группе на 3-и сутки после операции, в то время как в основной 1-й группе содержание PAI-1 в крови большинства больных на 3-и сутки приблизилось к уровню у доноров, хотя и снизилось через месяц до уровня в 2,6 раза ниже, чем у доноров. Основная 2-я группа отличалась стабильным уровнем содержания PAI-1, незначительно возрастающим на протяжении всего курса СРХ. Различия в динамике изменения показателей, характеризующих PAI-1, наглядно проявились в коэффициенте акт./сод. В контрольной группе наблюдалось постепенное снижение этого соотношения. В основной 1-й группе после падения на 3-и сутки после операции (за счет резкого снижения активности при относительно высоком содержании PAI-1) показатель через месяц не отличался от нормы, в то время как в основной 2-й группе наблюдалось плавное увеличение показателя от сеанса к сеансу СРХ. Перед SRS3 и через месяц после окончания СРХ коэффициент акт./сод. превысил средний уровень у доноров и в основной 1-й группе в 1,5–1,6 раза, а относительно контрольной группы – в 2,3–2,4 раза (см. табл. 2).

Обсуждение

Повышение tPA описано при злокачественных опухолях разных локализаций [14, 15] и обычно рассматривается как фактор, способствующий худшей выживаемости больных. В то же время показано, что при раке молочной железы высокий уровень tPA в плазме или более низкая активность его ингибитора PAI-1 связаны с лучшим прогнозом у больных. Авторы предполагают, что усиление процесса фибринолиза может способствовать меньшему поражению лимфатических узлов и лучшей выживаемости пациентов [16]. В экспериментальных исследованиях установлено, что увеличение скорости метастазирования меланомы на фоне хронической боли в большой степени связано с изменением состояния отдельных компонентов каскада регуляции плазминогена, в частности tPA и PAI-1, и их биологических функций в коже животных [17, 18].

Таким образом, выявленное повышение активности tPA в плазме крови больных с МПГМ согласуется с данными

литературы о роли этого активатора в развитии злокачественного процесса. При этом содержание данного белка оказалось сниженным, как и содержание и активность белка, ингибирующего активность обоих активаторов плазминогена (PAI-1). Анализ динамики показателей, характеризующих tPA, показал наличие существенных различий при изученных вариантах лучевого лечения. Только больные, получавшие лечение в виде СРХ (основная 2-я группа), характеризовались повышением в крови изначально сниженного у всех больных с МПГМ содержания tPA, сопровождающимся изменением в сторону нормализации коэффициента соотношения активности tPA к его содержанию. Только СРХ сопровождалась нормализацией изначально сниженной активности PAI-1, который становился выше, чем в контрольной и основной 1-й группе, в среднем в 2 раза.

Известно, что повышенная активность PAI-1 приводит к кровоточивости, а сниженная активность – к нарушению процессов фибринолиза, что может вызвать тромбозы и тромбоэмболии. Под действием провоспалительных цитокинов активность PAI-1 возрастает. Показана способность PAI-1 ингибировать апоптоз [12]. Установлено, что PAI-1 продуцируется как опухолевыми, так и нормальными клетками опухолевого микроокружения, включая эндотелиальные клетки, макрофаги и аденоциты. Туморогенную роль PAI-1 связывают с его способностью усиливать инвазию и опухолевый ангиогенез, что коррелирует с плохим прогнозом [8, 19]. Однако в нашем исследовании активность PAI-1 хоть и повышалась в основной 2-й группе, ее уровень лишь сравнялся с характерным для людей без онкопатологии, что на фоне сохраняющегося на протяжении всех этапов СРХ содержания ингибитора приводило, по-видимому, к оптимальному соотношению активности и содержания этого регулятора, способствующему частичному восстановлению содержания tPA.

Результаты проведенного на тех же больных изучения процессов свободно-радикального окисления показали, что применение стажированного радиохирургического лечения оказывает наиболее благоприятное воздействие на

редокс-состояние, нейтрализует стрессовые проявления в крови больных с МПГМ по сравнению с другими способами радиохирургического лечения [7]. Данные литературы свидетельствуют о роли окислительного стресса в дисбалансе гемостаза и о его влиянии на тяжесть и исход ряда инфекционных процессов [20], что позволяет предположить связь дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы с функционированием фибринолитической системы. Изучены некоторые механизмы окислительной модификации белков этой системы, в том числе tPA и PAI-1, приводящие к снижению функциональной активности данного звена фибринолиза [21].

Предложенная методика стажированного радиохирургического лечения¹ позволяет достичь высокого локального контроля, не вызывая усугубления соматической патологии. Имеется тенденция к снижению нейротоксичности и воздействия на здоровые ткани ГМ, что достигнуто благодаря ограничению уровня поглощенных доз в области смежных перифокальных тканей и жизненно важных структур. При этом предложенная система раннего мониторинга состояния ГМ до и в процессе проведения лучевой терапии (проведение магнитно-резонансной томографии на 14-е сутки) способствует предотвращению неконтролируемого течения отека мозга. В рамках данного исследования мы не представляем подробного описания клинических результатов лечения 54 больных (по 18 пациентов в каждой из трех групп). Предварительный анализ показывает, что СРХ имеет тенденцию к более раннему купированию клинической симптоматики, улучшению функционального статуса по шкале Карновского. В основной 1-й группе медиана общей выживаемости составила $23 \pm 1,5$ мес, средняя продолжительность жизни – $19,0 \pm 4,8$ мес, медиана бессобытийной выживаемости не достигнута, продолжительность бессобытийного периода в этой группе – $16,5 \pm 1,5$ мес. В основной 2-й группе медиана общей выживаемости не достигнута, продолжительность жизни – $20,9 \pm 1,8$ мес, медиана бессобытийной выживаемости – $28,5 \pm 1,0$ мес, продолжительность бессобытийного периода в этой группе – $18,8 \pm 1,9$ мес. В контрольной группе медиана общей выживаемости – $23 \pm 1,8$ мес, средняя продолжительность жизни – $19,6 \pm 5,6$ мес, медиана бессобытийной выживаемости – $22,8 \pm 1,0$ мес, продолжительность бессобытийного периода в этой группе – $16,9 \pm 1,8$ мес. Наиболее очевидные различия между группами выявлены при сравнении одногодичной бессобытийной выживаемости, которая составила в основной 1-й группе $51,9 \pm 14,1\%$, в основной 2-й группе – $65,2 \pm 13,5\%$, а в контрольной группе – только $36,0 \pm 15,4\%$.

Заключение

Выявленная динамика параметров tPA и PAI-1 при СРХ в сопоставлении с другими вариантами лучевого лечения может быть одним из факторов, способствующих наибольшей положительной клинической эффективности разработанного способа стажированной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей ГМ.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.А. Горошинская – формальный анализ, валидация, визуализация, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; А.А. Бабасинов – исследование, ресурсы, валидация, визуализация; И.В. Каплиева – концептуализация, курация данных, надзор; Э.Е. Росторгуев – курация данных, надзор; С.Г. Власов – ресурсы; О.Г. Родионова – ре-

сурсы; П.С. Качесова – исследование; Ю.А. Петрова – исследование; Л.К. Трепитакки – исследование, формальный анализ.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.A. Goroshinskaya – formal analysis, validation, visualization, writing – original draft, review and editing; A.A. Babasinov – investigation, resources, validation, visualization; I.V. Kaplieva – conceptualization, data curation, supervision; E.E. Rostorguev – data curation, supervision; S.G. Vlasov – resources; O.G. Rodionova – resources; P.S. Kachesova – investigation; Yu.A. Petrova – investigation; L.K. Trepitaki – investigation, formal analysis.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол №27 от 09.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center of Oncology (Minutes No. 27 dated 09.09.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Tyagi A, Wu SY, Watabe K. Metabolism in the progression and metastasis of brain tumors. *Cancer Lett.* 2022;539:215713. DOI:10.1016/j.canlet.2022.215713
2. Aizer AA, Lamba N, Ahluwalia MS, et al. Brain metastases: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1613-46. DOI:10.1093/neuonc/noac118
3. Christ SM, Thiel GW, Heesen P, 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. DOI:10.1186/s13014-024-02542-2
4. Банов С.М., Голанов А.В., Ильянов С.Р., и др. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг. *Опухоли головы и шеи.* 2017;7(3):19-30 [Banov SM, Golanov AV, Ilyalov SR, et al. Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2017;7(3):19-30 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30
5. Вошедский В.И., Сакун П.Г., Гусарева М.А., и др. Непосредственные результаты стереотаксической радиохирургии метастатического поражения головного мозга в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. *Главный врач Юга России.* 2021;5(80):11-5 [Voshedskij VI, Sakun PG, Gusareva MA, et al. Immediate results of stereotactic radiosurgery of metastatic brain lesions in the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Chief Doctor of the South of Russia.* 2021;5(80):11-5 (in Russian)].
6. Рогова Т.С., Сакун П.Г., Вошедский В.И., и др. Опыт применения методики стереотаксической радиохирургии при лечении метастатического поражения головного мозга у ребенка с внескелетной саркомой Юинга. *Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer.* 2022;3(3):24-31 [Rogova TS, Sakun PG, Voshedskij VI et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases in a child with extra-skeletal Ewing's sarcoma. *South Russian Journal of cancer.* 2022;3(3):24-31 (in Russian)]. DOI:10.37748/2686-9039-2022-3-3-3
7. Горошинская И.А., Каплиева И.В., Росторгуев Э.Е., и др. Редокс-статус крови больных с метастатическим поражением головного мозга при различных вариантах радиотерапевтического лечения. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2024;7(3):25-35 [Goroshinskaya IA, Kaplieva IV, Rostorguev JE, et al. Redox status of the blood of patients with metastatic brain lesion during different options of radiotherapeutic treatment.

- Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2024;7(3):25-35 (in Russian). DOI:10.37174/258775932024732535
8. Alfieri M, Meo L, Ragno P. Posttranscriptional regulation of the plasminogen activation system by non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):962. DOI:10.3390/ijms24020962
 9. 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;8:24. DOI:10.3389/fonc.2018.00024
 10. Hosen SMZ, Uddin MN, Xu Z, et al. Metastatic phenotype and immunosuppressive tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: Key role of the urokinase plasminogen activator (PLAU). *Front Immunol*. 2022;13:1060957. DOI:10.3389/fimmu.2022.1060957
 11. 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;13(8):1838. DOI: 10.3390/cancers13081838
 12. 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 [Kugaevskaja EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solov'eva NI. The urokinase-type plasminogen activator system in normal conditions and in life-threatening processes (review). *General Reanimatology*. 2018;14(6):61-79 (in Russian)]. DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
 13. Горошинская И.А., Каплиева И.В., Бабасинов А.А., и др. Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга. *Опухоли головы и шеи*. 2025;15(1):12-9 [Goroshinskaya IA, Kaplieva IV, Babasinov AA, 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):12-9 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19
 14. Teliga-Czajkowska J, Sienko J, Jalinik K, et al. Prognostic value of tissue plasminogen activator (tPA) in patients with epithelial ovarian cancer undergoing chemotherapy. *Ginek Pol*. 2019;90(5):235-41. DOI:10.5603/GPa.2019.0043
 15. Abbink K, Zusterzeel PLM, Geurts-Moespot A, et al. Prognostic significance of VEGF and components of the plasminogen activator system in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(7):1725-35. DOI:10.1007/s00432-020-03225-7
 16. Wrzeszcz K, Słomka A, Zarychta E, et al. Tissue plasminogen activator as a possible indicator of breast cancer relapse: a preliminary, prospective study. *J Clin Med*. 2022;11(9):2398. DOI:10.3390/jcm11092398
 17. Кит О.И., Францианц Е.М., Котиева И.М., и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина*. 2018;5(2):38-46 [Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, 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 Russian)]. DOI:10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46
 18. Францианц Е.М., Кит О.И., Котиева И.М., 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):112-21 [Frantsiyants EM, Kit OI, Kotieva IM, et al. Tissue system of plasminogen regulation in dynamics of cutaneous melanoma in male mice with chronic pain. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskii region. Natural science*. 2019;199(1):112-21 (in Russian)].
 19. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res*. 2015;75(15):2969-74. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-0876
 20. Миркина Е.В., Галимзянов Х.М., Бедлинская Н.Р. Роль дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы в развитии гемокоагуляционных нарушений при некоторых инфекционных заболеваниях. *Астраханский медицинский журнал*. 2017;12(2):15-22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-disbalansa-oksidantno-antioksidantnoy-sistemy-v-razvitiy-gemokoagulyatsionnyh-narusheniy-pri-nekotoryh-infektsionnyh>. Ссылка активна на 14.05.2025 [Mirekina EV, Galimzyanov KM, Bedlinskaya NR. The role of the imbalance of the oxidant-antioxidant system in the development of hemocoagulation disorders in some infectious diseases. *Astrakhan Medical Journal*. 2017;12(2):15-22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-disbalansa-oksidantno-antioksidantnoy-sistemy-v-razvitiy-gemokoagulyatsionnyh-narusheniy-pri-nekotoryh-infektsionnyh>. Accessed: 14.05.2025 (in Russian)].
 21. 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 [Rosenfeld MA, Yurina LV, Gavrilina EU, Vasilyeva AD. Post-translational oxidative modifications of hemostasis proteins: structure, function, and Regulation. *Biochemistry (Mosc)*. 2024;89:14-33 (in Russian)]. DOI:10.1134/S0006297924140025

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Горошинская Ирина Александровна** – д-р биол. наук, проф., ст. науч. сотр. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: iagor17@mail.ru

Бабасинов Артем Андреевич – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Каплиева Ирина Викторовна – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – д-р мед. наук, доц., врач-нейрохирург, зав. отд-нием нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Власов Станислав Григорьевич – канд. мед. наук, врач-радиотерапевт отд-ния радиотерапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Родионова Ольга Геннадиевна – канд. мед. наук, врач-радиотерапевт отд-ния радиотерапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Качесова Полина Сергеевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Петрова Юлия Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Трепитакки Лидия Константиновна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии»

✉ **Irina A. Goroshinskaya** – D. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Center of Oncology. E-mail: iagor17@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6265-8500

Artem A. Babasinov – Postgraduate Student, National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0009-0007-1634-902X

Irina V. Kaplieva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3972-2452

Eduard E. Rostorguev – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-2937-0470

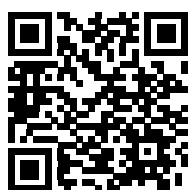
Stanislav G. Vlasov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4680-8991

Olga G. Rodionova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4457-2281

Polina S. Kachesova – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-6928-5014

Yulia A. Petrova – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2674-9832

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9749-2747



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / Submitted: 30.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 29.01.2026
Принята к печати / Accepted for publication: 27.03.2026