

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького Національна академія наук України

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТИМОШЕНКО АНДРІЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК 616.65-006-07:616.033-2:616.71:577.22.017

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ
МЕТАСТАЗІВ У КІСТКИ СКЕЛЕТУ ПРИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ
ЗАЛОЗИ**

222 - Медицина
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.В. Тимошенко

Науковий керівник Чехун Василь Федорович, академік НАН України, доктор
медичних наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Тимошенко А.В.. Підвищення ефективності ранньої діагностики метастазів у кістки скелету при раку передміхурової залози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина» (онкологія) – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2024.

Рак передміхурової залози (РПЗ) посідає друге місце за захворюваністю і п'яте за смертністю від злоякісних новоутворень чоловіків у всьому світі, що становить 1,276,106 нових випадків та 358,989 смертей (3,8% від загальної смертності серед чоловіків у світі) у 2018 році. Найбільш частим осередком розвитку метастазів є кісткова тканина. До 70% пацієнтів з рецидивом РПЗ після радикального лікування або первинно-метастатичних хворих на РПЗ мають поодинокі або множинні метастатичні вогнища у кістковій тканині. Вважають, що приблизно у 90% чоловіків із прогресуючим РПЗ розвиватимуться кісткові метастази (КМ). Існуючі клініко-інструментальні методи дозволяють проводити діагностику метастазів лише на клінічній стадії, що вказує на необхідність подальшого пошуку молекулярно-біологічних маркерів перебігу пухлинного процесу для оцінки ризику прогресії РПЗ та ранньої діагностики метастазів у кістки скелету.

Проведений аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 521 хворого на РПЗ дозволив ідентифікувати клініко-лабораторні і морфологічні фактори, асоційовані з виникнення метастазів у кістки скелету. З'ясовано, що медіана часу до розвитку КМ склала 26 міс. у пацієнтів з Grade group (GG) 2-3 та 16 міс. у пацієнтів із GG 4-5. Наявність метаболічного синдрому (МС) зафіксовано у 130 (24,9 %), а відсутність такого у 391 (75,1 %) хворого.

Показано, що в групах пацієнтів без КМ рівні загального простатичного специфічного антигена (ПСА) при GG 2-3 становили 10,6, а GG 4-5- 21,6 нг/мл; за наявності КМ — 19,8 при GG 2-3- та 25,7 нг/мл при GG 4-5. Виявлено, що наявність перинеуральної інвазії у тканині РПЗ підвищує ризик розвитку КМ не залежно від категорії GG 2–5. У пацієнтів із КМ рівень активності лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові майже вдвічі перевищує такий у пацієнтів без метастазів незалежно від ініціальних показників ПСА. Отримані дані свідчать, що наявність перинеуральної інвазії у патогістологічному матеріалі РПЗ є негативним прогностичним чинником і пов'язана з підвищенням ризику розвитку біохімічного рецидиву та КМ, а рівні ЛФ, кальцію та гемоглобіну є високоточними лабораторними маркерами розвитку КМ.

Доведено, що наявність МС у пацієнтів з локалізованим РПЗ впливає на розвиток ранніх рецидивів захворювання. При аналізі 521 пацієнта з локалізованим РПЗ GG 2-5 після проведеної РПЕ з наявним МС у 13,6% на противагу 8% хворих без МС розвинулися КМ. Згідно з міжнародними критеріями визначення МС, пацієнтів розділено на 2 групи: МС⁺ (n=52; 49,0%), МС⁻ (n=54; 51,0%). Відмічено пролонгацію захворювання із розвитком КМ — у 26,3% хворих із GG 2–3 та 61,9% із GG 4–5 на противагу пацієнтам з МС⁻ - 14,2 та 45%, відповідно. Метастазування у кістки скелету реєстрували у пацієнтів 1-ї групи з МС⁺ в середньому через 39,1 міс, а без МС - через 44,3 міс. Для пацієнтів з високим ризиком прогресії РПЗ (2-га група) розвиток метастазів у кістки скелету хворих з МС⁺ відмічали в середньому через 11,6 міс, з МС⁻ — через 14,5 міс. Отримані результати свідчать про безпосередній вплив МС на розвиток КМ РПЗ після проведення РПЕ.

На наступному етапі роботи проведено дослідження прогностичного значення експресії матрицелюлярних протеїнів (остеопонтину - OPN та остеонектину - ON) у тканині РПЗ. Встановлено, що рівень експресії OPN та ON у пухлинній тканині асоціюється із розвитком КМ та наявністю МС і

корелює з такими показниками злоякісності РПЗ як рівень ПСА у крові хворих та індекс Глісона.

Аналіз безрецидивної виживаності показав, що у хворих на РПЗ із МС з високою експресією OPN та ON (> 200 балів H-Score) у пухлинній тканині метастази розвиваються на 28% частіше, ніж у пацієнтів з рівнем OPN та ON < 200 балів H-Score, відповідно.

При дослідженні особливостей експресії циркулюючих мікроРНК-29b та -181a, задіяних у регуляцію експресії матрицелюлярних протеїнів, вперше встановлено зв'язок їх рівня зі ступенем злоякісності РПЗ. Виявлено, що рівень циркулюючої мікроРНК-29b у хворих на РПЗ прямо корелює з категоріями T та N ($r=0,65$ та $r=0,59$ відповідно) за TNM-класифікацією, а також GG ($r=0,58$), в той час як експресія мікроРНК-181a у сироватці крові хворих обернено залежить від GGp ($r=-0,55$).

Вперше доведено, що наявність МС асоціюється з високим рівнем експресії мікроРНК-29b на тлі зниження рівня експресії мікроРНК-181a. Визначено, що у хворих на РПЗ, у яких діагностовано МС, з профілем експресії мікроРНК-29b та -181 $> 1,5$ у.о., та < 3 у.о., метастази у кістки розвиваються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 $< 1,5$ у.о., та $> 3,5$ у.о., відповідно.

При аналізі показників циркулюючих мікроРНК з'ясовано, що у загальній групі хворих, у яких розвинулись віддалені метастази, рівень експресії мікроРНК-29b дорівнював $1,48 \pm 0,22$ у.о. і був у 1,63 рази більшим ніж у хворих без метастазів, в той час як рівень експресії мікроРНК-181a, навпаки, був у 1,93 рази меншим і становив $3,11 \pm 0,47$ у.о. Виявлено, що середній рівень експресії мікроРНК-29b та -181 в когорті хворих категорії GG 2-3 без віддалених метастазів становив $0,92 \pm 0,15$ та $6,09 \pm 0,91$ у.о. відповідно. У хворих із діагностованими протягом 3 років КМ аналогічні показники були у 1,4 рази вище та 1,34 рази нижче, відповідно. У хворих на РПЗ категорії GG 4-5, у яких протягом 3 років ідентифіковано рецидив РПЗ у вигляді КМ, рівні експресії мікроРНК-29b були у 1,43 рази більше, а

мікроРНК-181 – у 1,39 рази менше, порівняно з показниками пацієнтів без віддалених метастазів. З'ясовано, що у хворих з КМ та діагностованим МС рівень експресії мікроРНК-29b був у 1,4 рази вищим, ніж у пацієнтів без метастазів і дорівнював $1,99 \pm 0,17$ у.о.. При цьому, рівень експресії мікроРНК-181a у пацієнтів без МС з віддаленими метастазами був у 1,3 рази нижчим, ніж у хворих без метастазів.

При аналізі показників безрецидивної виживаності пацієнтів залежно від наявності МС, з'ясовано, що у хворих на РПЗ із МС з профілем експресії мікроРНК-29b та -181 $> 1,5$ у.о., та < 3 у.о., рецидиви захворювання у вигляді КМ визначаються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 $< 1,5$ у.о., та $> 3,5$ у.о. відповідно. Аналогічну тенденцію до зниження показників безрецидивної виживаності залежно від співвідношення експресії циркулюючих мікроРНК встановлено у хворих на РПЗ за відсутності МС. Безрецидивна виживаність пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 $< 0,45$ у.о., та $> 4,5$ у.о., була на 28% вищою, порівняно з хворими із високими рівнями мікроРНК-29b та низькими показниками мікроРНК -181 ($> 0,4$ у.о., та $< 4,5$ у.о., відповідно).

Вперше на підставі дослідження клініко-лабораторних показників та клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу доведено, що метаболічні порушення є ключовою детермінантою прогресії РПЗ, що обумовлює ризик віддаленого метастазування у кісткову тканину. Обґрунтовано можливість використання показників експресії матрицелюлярних протеїнів (OPN та ON), а також циркулюючих мікроРНК-29b та -181, які залучені в регуляцію їх експресії, для детальної характеристики пухлинного процесу у передміхуровій залозі та визначення потенцій до віддаленого метастазування.

Розроблено спосіб прогнозування агресивності перебігу РПЗ із урахуванням наявності МС на основі імуногістохімічного дослідження рівнів експресії OPN та ON у пухлинних клітинах операційного матеріалу хворих.

Доведено доцільність дослідження рівнів циркулюючих мікроРНК-29b

та -181 у сироватці крові хворих для моніторингу пухлинного процесу та оптимізації персоніфікованого лікування хворих на РПЗ, що забезпечує можливість вчасної корекції схем терапії та сприяє покращенню результатів лікування.

На підставі дослідження експресії матрицелюлярних протеїнів та циркулюючих факторів їх регуляції ідентифіковано панелі пухлинно-асоційованих та циркулюючих біомаркерів та розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу РПЗ, що в комплексі з оцінкою метаболічного статусу дозволяє виявляти хворих з високою ймовірністю розвитку метастазів у кістки скелету та сприяє підбору тактики лікування на засадах індивідуалізованої терапії.

Ключові слова: рак передміхурової залози, аденокарцинома, метаболічний синдром, рецидив, метастази у кістки скелету, рання діагностика, клініко-патологічні фактори, молекулярно-біологічні маркери, остеопонтин, остеонектин, мікроРНК – 29b, мікро РНК 181a, індивідуалізована терапія, перебіг захворювання

SUMMARY

Tymoshenko A.V. Improving the efficiency of early diagnosis of metastases in the bones of the skeleton in prostate cancer.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health care”, specialty 222 “Medicine” (oncology) - R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2024.

Prostate cancer (PCa) ranks second in morbidity and fifth in mortality from malignant neoplasms in men worldwide, accounting for 1,276,106 new cases and 358,989 deaths (3.8% of total mortality among men worldwide) in 2018. The most common site of metastasis is bone tissue. Up to 70% of patients with recurrent PCa after radical treatment or primary metastatic PCa patients have single or multiple metastatic foci in the bone tissue. It is believed that approximately 90% of men with advanced PCa will develop bone metastases. Existing clinical and instrumental methods allow for the diagnosis of metastases only at the clinical stage, which indicates the need for further search for molecular biological markers of the tumor process to assess the risk of PCa progression and early diagnosis of bone metastases (BM).

The analysis of the immediate and long-term results of treatment of 521 patients with PCa allowed us to identify clinical, laboratory and morphological factors associated with the occurrence of metastases to the bones of the skeleton. It was found that the median time to the development of BM was 26 months in patients with Grade group (GG) 2,3 and 16 months in patients with GG 4,5. The presence of metabolic syndrome (MS) was recorded in 130 (24.9%), and the absence of MS in 391 (75.1%) patients.

It has been shown that in the groups of patients without bone metastases, the levels of total prostate-specific antigen (PSA) in GG 2,3 were 10.6 and GG 4,5 - 21.6 ng/ml; in the presence of bone metastases - 19.8 in GG 2-3 and 25.7 ng/ml in GG 4-5. It was found that the presence of perineural invasion in the prostate tissue

increases the risk of developing bone metastases, regardless of the GG 2-5 category. In patients with bone metastases, the level of alkaline phosphatase (ALP) activity in the blood serum is almost twice that of patients without metastases, regardless of the initial PSA values. The data obtained indicate that the presence of perineural invasion in the pathologic material of PCa is a negative prognostic factor and is associated with an increased risk of biochemical recurrence and bone metastases, and the levels of ALP, calcium and hemoglobin are highly accurate laboratory markers of BM.

It has been proven that the presence of MS in patients with localized PCa affects the development of early disease recurrence. In an analysis of 521 patients with localized PCa GG 2-5, 13.6% of patients with MS developed BM after RP with MS, as opposed to 8% of patients without MS. According to international criteria for the definition of MS, patients were divided into 2 groups: MS+ (n=52; 49.0%), MS- (n=54; 51.0%). There was a prolongation of the disease with the development of bone metastases - in 26.3% of patients with GG 2-3 and 61.9% with GG 4-5, as opposed to patients with MS- - 14.2 and 45%, respectively. Metastasis to the bones of the skeleton was recorded in patients of group 1 with MS+ in an average of 39.1 months, and without MS - in 44.3 months. For patients with a high risk of PCa progression (group 2), the development of skeletal metastases in patients with MS+ was noted on average in 11.6 months, and in patients with MS- in 14.5 months. The results obtained indicate a direct effect of MS on the development of bone metastases of PCa after RP.

At the next stage of the work, the prognostic value of the expression of matrix proteins (osteopontin - OPN and osteonectin - ON) in the tissue of the prostate was studied. It was found that the level of OPN and ON expression in tumor tissue is associated with the development of bone metastases and the presence of MS and correlates with such indicators of PCa malignancy as PSA level in patients' blood and Gleason index.

The analysis of progression-free survival showed that in patients with PCa with MS with high expression of OPN and ON (> 200 H-Score points) in tumor

tissue, metastases develop 28% more often than in patients with OPN and ON levels <200 H-Score points, respectively.

The study of the expression of circulating microRNAs-29b and -181a involved in the regulation of matrix proteins expression was the first to establish a link between their levels and the degree of PCa malignancy.

It was found that the level of circulating microRNA-29b in patients with PCa directly correlates with TNM classification categories T and N ($r=0.65$ and $r=0.59$, respectively), as well as GG ($r=0.58$), while the expression of microRNA-181a in the serum of patients is inversely related to GG ($r=-0.55$). For the first time it was proved that the presence of MS is associated with a high level of microRNA-29b expression against the background of a decrease in the expression of microRNA-181a. It was determined that patients with PCa diagnosed with metabolic syndrome with microRNA-29b and -181a expression profile > 1.5 units and <3 units develop bone metastases 32% more often than patients with microRNA-29b and -181a <1.5 units and >3.5 units, respectively.

The analysis of circulating microRNAs revealed that in the general group of patients who developed distant metastases, the expression level of microRNA-29 was 1.48 ± 0.22 units and was 1.63 times higher than in patients without metastases, while the expression level of microRNA-181a, on the contrary, was 1.93 times lower and amounted to 3.11 ± 0.47 units. It was found that the average expression level of microRNA-29b and -181a in the cohort of patients of category GG 2,3 without distant metastases was 0.92 ± 0.15 and 6.09 ± 0.91 units, respectively. In patients with BM diagnosed within 3 years, similar indicators were 1.4 times higher and 1.34 times lower, respectively. In patients with PCa of category GG 4,5, who had a recurrence of PCa in the form of BM within 3 years, the expression levels of microRNA-29b were 1.43 times higher, and microRNA-181a - 1.39 times lower, compared with patients without distant metastases. It was found that in patients with breast cancer and diagnosed MS, the level of expression of microRNA-29b was 1.4 times higher than in patients without metastases and was equal to 1.99 ± 0.17 units. At the same time, the level of microRNA-181a

expression in patients without MS with distant metastases was 1.3 times lower than in patients without metastases.

When analyzing the rates of progression-free survival of patients depending on the presence of MS, it was found that in patients with PCa with MS with a microRNA-29b and -181a expression profile > 1.5 units and < 3 units, disease recurrence in the form of BM is determined 32% more often than in patients with microRNA-29b and -181a < 1.5 units and > 3.5 units, respectively. A similar trend toward a decrease in progression-free survival rates depending on the ratio of circulating microRNA expression was found in patients with PCa without MS. The progression-free survival of patients with microRNA-29b and -181a levels < 0.45 and > 4.5 units was 28% higher compared with patients with high levels of microRNA-29b and low levels of microRNA -181a (> 0.4 and < 4.5 units, respectively).

For the first time, based on the study of clinical and laboratory parameters and clinicopathological features of the tumor process, it was proved that metabolic disorders are a key determinant of PCa progression, which determines the risk of distant metastasis to bone tissue. The possibility of using the expression of matricellular proteins (OPN and ON), as well as circulating microRNAs-29b and -181a involved in the regulation of their expression, for a detailed characterization of the tumor process in the prostate gland and determination of the potential for distant metastasis was substantiated.

A method for predicting the aggressiveness of PCa course, considering the presence of MS, based on immunohistochemical study of OPN and ON expression levels in tumor cells of patients' surgical material was developed.

The expediency of studying the levels of circulating microRNA-29b and -181a in the blood serum of patients for monitoring the tumor process and optimizing the personalized treatment of patients with PCa has been proved, which provides the possibility of timely correction of therapy regimens and improves treatment outcomes.

Based on the study of the expression of matricellular proteins and circulating factors of their regulation, a panel of tumor-associated and circulating biomarkers was identified and an algorithm for predicting the aggressiveness of PCa was developed, which, in combination with the assessment of metabolic status, allows to identify patients with a high probability of developing metastases to skeletal bones and contributes to the selection of treatment tactics based on individualized therapy.

Key words: prostate cancer, adenocarcinoma, metabolic disorder, recurrence, skeletal bone metastases, early diagnosis, clinical and pathological factors, molecular biological markers, osteopontin, osteonectin, microRNA-29b, microRNA-181a, individualized therapy, disease course

Список публікацій здобувача

1. А.В. Тимошенко. Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози. Клінічна онкологія. 2023, Т. 13, No 2 (50): 1–4. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779>.
2. T. Zadvornyi, N. Lukianova, T. Borikun, A. Tymoshenko, O. Mushii, O. Voronina, I. Vitruk, E. Stakhovskyi, V. Chekhun. Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer. *Neoplasma* 2022; 69(6): 1490–1498. https://doi.org/10.4149/neo_2022_221014N1020
3. Т.В. Задворний, Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Борікун, А.В. Тимошенко, О.В. Кашуба, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.М. Мушій, Л.М. Ковалевська, В.Ф. Чехун. Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остеонектину) у доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. Онкологія. 2023, Т. 25, №1:47-54. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.047>.
4. А.Тимошенко, В. Мед, О. Войленко, Ю. Вітрук, О. Стаховський, О. Кононенко, М. Пікуль, Б. Гречко, М. Кротевич, Е. Стаховський. Клініко-морфологічні особливості діагностики кісткових метастазів у хворих на рак передміхурової залози. Онкологія. 2023, Т. 25, №1:63-68. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.063>.
5. Lukianova N., Zadvornyi T., Borikun T., Mushii O., Pavlova A., Tymoshenko A., Stakhovsky E., Vitruk Yu., Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. *Exp Oncol* 2023; 45(3):312-321. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.312>.
6. Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, В.Ф. Чехун. Особливості впливу метаболічного синдрому на якість та тривалість життя хворих з раком передміхурової залози та розвитком кісткових метастазів. Онкологія. 2024, Т. 26, №1: 61-66. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.061>.

7. Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.А. Кононенко, В.Ф. Чехун. Метаболічний синдром як чинник прогресування раку передміхурової залози. Онкологія. 2021, Т 23, №3:144-148. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9577>.
8. Тимошенко А.В., Кононенко О., Мед В., Войленко О., Вітрук Ю., Стаховський О., Пікуль М., Гречко Б. Кротевич М., Стаховський Е., Чехун В. Актуальні клініко-морфологічні підходи до діагностики кісткових метастазів у пацієнтів на рак передміхурової залози. WayScience 2nd International Scientific and Practical Internet Conference (online); 4-5 травня 2023. Матеріали конференції: С.276 – 277.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	25
1.1. Механізми порушення молекулярно-біологічних мереж при розвитку та прогресії кісткових метастазів РПЗ.....	30
1.2. Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози.....	35
1.3. Роль епігенетичної складової у патогенезі розвитку кісткових метастазів РПЗ.....	37
1.3.1 МікроРНК-181, як стимулятор проліферації клітин РПЗ	41
1.3.2 МікроРНК 29b, як інгібітор проліферації та активації апоптозу у клітинах РПЗ.....	43
1.3.3. МікроРНК як медіатор зв'язку між метаболічним синдромом і онкогенезом у передміхуровій залозі.....	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу	49
2.2. Методи обстеження хворих	51
2.2.1. Збір анамнезу та основних клінічних даних у хворих на РПЗ	51
2.2.2. Методи оцінки загального стану хворих на РПЗ.....	51
2.2.3. Методи визначення показників ліпідного та ліпопротеїдного профілю сироватки крові у хворих на РПЗ	52
2.2.4. Метод патогістологічного дослідження РПЗ	54
2.2.5. Дослідження експресії молекулярних маркерів у пухлинній тканині хворих імуногістохімічним методом	54
2.2.6. Метод оцінки результатів імуногістохімічного дослідження РПЗ	56
2.2.7. Виділення загальної РНК із клінічного матеріалу.....	57

2.2.8. Зворотньо-транскрипційна ПЛР у реальному часі	57
2.2.9. Методи статистичної обробки одержаних результатів	60
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ	
ПАЦІЄНТІВ З РПЗ ТА РОЗВИТКОМ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ ПРИ	
НАЯВНОСТІ ТА ВІДСУТНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	
3.1. Порівняльний аналіз клінічних даних у хворих на РПЗ з наявністю та	
відсутністю КМ	61
3.2. Оцінка впливу МС на прогресію РПЗ з розвитком КМ	67
3.3. Клініко-лабораторні показники агресивного перебігу РПЗ з розвитком	
КМ при наявному або відсутньому МС	73
3.4. Клінічні випадки	76
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ	
МАРКЕРІВ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ (ОСТЕОПОНТИНУ ТА	
ОСТЕОНЕКТИНУ) У ХВОРИХ НА РПЗ З НАЯВНІСТЮ МЕТАБОЛІЧНОГО	
СИНДРОМУ	
4.1. Вплив експресії остеопонтину на прогнозування розвитку КМ РПЗ при	
наявності МС	84
4.2. Роль експресії остеонектину у прогнозуванні розвитку кісткових	
метастазів РПЗ при наявності МС	89
РОЗДІЛ 5 РОЛЬ ЕПІГЕНЕТИЧНОЇ ЛАНКИ У ПРОМОЦІЇ РОЗВИТКУ	
КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ РПЗ ПРИ НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ МС	
.....	
5.1. Клініко-патологічні дані пацієнтів на РПЗ з наявністю та відсутністю МС	
.....	99
5.2. Особливості експресії мікроРНК у сироватці крові хворих на РПЗ	
загальної групи	102
5.3. Зв'язок експресії циркулюючих мікроРНК із ризиком прогресії РПЗ	
залежно від GGта МС	106

РОЗДІЛ 6 ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ПРОГРЕСІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З НАЯВНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	115
РОЗДІЛ 7 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	122
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТОК А	153
ДОДАТОК Б	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

РПЗ	-	рак передміхурової залози
РПЕ	-	радикальна простатектомія
КМ	-	кісткові метастази
ПСА	-	простат-специфічний антиген
МС	-	метаболічний синдром
ОБ	-	остеобласти
ОК	-	остеокласти
КТ	-	комп'ютерна томографія
MPT	-	магнітоно-резонансна томографія
ЗН	-	злоякісного новоутворення
OPN	-	остеопонтин
ON	-	остеонектин
ЛФ	-	лужна фосфатаза
TNF	-	фактор некрозу пухлин
ММР	-	матриксна металопротеїназа
ЦД	-	цукровий діабет
ЛПВЩ	-	ліпопротеїди високої щільності
IL-6	-	інтерлейкін-6
ЕМТ	-	епітеліально-мезенхімальний перехід
ПЛР	-	полімеразна ланцюгова реакція
ІМТ	-	визначали індекс маси тіла
ТГ	-	тригліцериди
ЛПНЩ	-	ліпопротеїди низької щільності
ЛПДНЩ	-	ліпопротеїди дуже низької щільності
GG	-	Grade group
АТ	-	артеріальний тиск
МЦП	-	матрицелюлярні протеїни

ВСТУП

Актуальність теми.

Рак передміхурової залози (РПЗ) посідає друге місце за захворюваністю і п'яте за смертністю від злоякісних новоутворень (ЗН) чоловіків у всьому світі: 1 467 854 нових випадків та 397 430 летальних наслідки у 2022 р. [1]. Згідно даних GLOBOCAN 2022 РПЗ — найбільш часто діагностована онкологічна патологія у 112 країнах і основна причина смерті від онкологічних захворювань у 48 [1-5]. Найбільш частим осередком розвитку метастазів є кісткова тканина. До 70% пацієнтів з рецидивом РПЗ після радикального лікування або первинно-метастатичних хворих на РПЗ мають поодинокі або множинні метастатичні вогнища у кістковій тканині [6-8]. Вважають, що приблизно у 90% чоловіків із прогресуючим РПЗ розвиватимуться кісткові метастази [7].

Існуючі клініко-інструментальні методи дозволяють проводити діагностику метастазів лише на клінічній стадії, що вказує на необхідність подальшого пошуку молекулярно-біологічних маркерів перебігу пухлинного процесу для оцінки ризику прогресії РПЗ та ранньої діагностики метастазів у кістки скелету [9].

Останніми роками остаточно доведено, що розвиток та прогресія РПЗ обумовлені наявністю метаболічних порушень в організмі хворих, що є наслідком розвитку МС. З огляду на динаміку всесвітнього розповсюдження МС, його співвідносять з хворобами цивілізацій (цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання, злоякісні захворювання). Результати досліджень ХХІ століття суттєво розширюють та уточнюють поняття «Метаболічний синдром». Перш за все, встановлено, що у прояви МС у людей середнього віку є ознакою позагонадного генезу стероїдних гормонів. Окрім того, МС характеризується комплексними змінами репродуктивної функції як наслідок збільшення маси тіла, наявності абдомінального

ожиріння, розладами ліпідного обміну, розвитку гіпертонічної хвороби, порушенням тканинної інсулін-резистентності організму, внаслідок чого розвивається підвищення концентрації глюкози у крові. В той же час, роль метаболічного синдрому як фактора ризику біохімічного рецидиву та розвитку кісткових метастазів остаточно не з'ясовано [10-12].

Важливу роль у прогресії РПЗ також відводиться матрицелюлярним протеїнам, зокрема остеопонтин (osteopontin, OPN) та остеонектин (osteonectin, ON), які беруть участь у ремоделюванні тканин, підтримці цілісності клітинного матриксу, мінералізації та реконструкції кісток, клітинної міграції та рухливості. Підвищення експресії матрицелюлярних протеїнів у злоякісно-трансформованих клітинах первинного вогнища та вторинних вогнищах кісткової тканини може відображати пошкодження процесів кісткового метаболізму внаслідок імплантації мікрометастатичних злоякісно-трансформованих клітин у кісткову тканину [13-16].

Протягом останнього десятиліття ідентифіковано низку сигнальних каскадів, які знаходяться під контролем мікроРНК та асоціюються з підвищеним ризиком розвитку РПЗ в контексті МС. Проте відомості щодо порушення системи мікроРНК-залежного посттранскрипційного контролю генів, в прогресії пухлинної хвороби є достатньо суперечливими та потребують подальшого вивчення [17 - 20].

Поглиблення досліджень у напрямку вивчення змін матрицелюлярних протеїнів та вивчення епігенетичних механізмів їх регуляції з урахуванням МС хворих на етапі прогресії пухлинного процесу сприятиме оптимізації підходів до прогнозування перебігу РПЗ та розробки нових програм персоналізованої терапії хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:
Дисертація виконувалась в рамках науково-дослідних робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених

гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., державний реєстраційний №0118U005468), «Дослідження реактивного мікрооточення як фактора прогресії раку передміхурової залози» (номер державної реєстрації НДР: 0122U002081) та «Створення панелей пухлинно-асоційованих біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування перебігу раку передміхурової залози» (№ державної реєстрації 0122U001976).

Мета дослідження: ідентифікація пухлинно-асоційованих та циркулюючих біомаркерів для оцінки ризику прогресії раку передміхурової залози та ранньої діагностики метастазів у кістки скелету

Задачі дослідження:

1. Провести аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на РПЗ та встановити клініко-лабораторні і морфологічні фактори, асоційовані з виникнення метастазів у кістки скелету.
2. Оцінити вплив метаболічного синдрому на агресивність перебігу РПЗ та розвиток метастазів у кістки скелету
3. Вивчити особливості експресії матрицелюлярних протеїнів (остеопонтину та остеонектину) у тканині РПЗ та оцінити їх прогностичне значення.
4. Дослідити рівні циркулюючих мікроРНК-29b та -181a, задіяних у регуляцію експресії матрицелюлярних протеїнів, та з'ясувати їх клінічне значення для прогнозування перебігу РПЗ.
5. Ідентифікувати клініко-патологічні та молекулярно-біологічні ознаки РПЗ з високим ризиком прогресії та розробити алгоритм ранньої діагностики метастазів у кістки скелету.

Об'єкт дослідження: РПЗ.

Предмет дослідження: РПЗ помірного та високого ризику прогресії з метастазами в кістки скелету за наявності МС, можливість використання показників експресії пухлинно-асоційованих матрицелюлярних протеїнів та циркулюючих мікроРНК, що беруть участь у регуляції їх експресії, в якості прогностичних маркерів РПЗ.

Методи дослідження.

Визначення показників ліпідного обміну (тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ЛПНЩ (ліпопротеїдів низької щільності), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), рівня глюкози та лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові хворих на РПЗ проводили біохімічним методом. Експресію OPN та ON на парафінових зрізах операційного матеріалу хворих на РПЗ визначали імуногістохімічним методом. Експресію мікроРНК-29b-2-5p та мікроРНК-181a-5p у сироватці крові хворих на РПЗ визначали за допомогою методу кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Достовірність відмінностей між показниками двох незалежних груп за кількісною ознакою оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента або U-критерію Манн-Уїтні. Для оцінки зв'язку експресії досліджених маркерів із клініко-патологічними характеристиками РПЗ проводили з використанням використання коефіцієнтів Пірсона та Спірмена. Вживаність хворих аналізували за методом Каплана-Мейєра, достовірність між кривими – з використанням логарифмічного рангового тесту. Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше ідентифіковано клініко-патологічні та молекулярно-біологічні ознаки РПЗ, що асоціюються із ризиком прогресії та розвитком метастазів у кістки скелету.

Вперше на підставі дослідження клініко-лабораторних показників та клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу доведено, що метаболічні порушення є ключовою детермінантою прогресії РПЗ, що обумовлює ризик віддаленого метастазування у кісткову тканину. З'ясовано, що розвиток кісткових метастазів РПЗ за наявності метаболічного синдрому асоціюється з високим рівнем загального ПСА, ЛФ та кальцію у сироватці крові хворих.

З'ясовано, що високий рівень експресії OPN та ON (> 200 балів H-Score) у

тканині РПЗ за наявності метаболічного синдрому асоціюється зі зниженням показників безрецидивної виживаності хворих на 28% ($p < 0,05$), у яких було діагностовано розвиток метастазів у кістки скелету.

Вперше встановлено зв'язок показників експресії мікроРНК, що беруть участь, у регуляції OPN та ON, зі ступенем злоякісності РПЗ. Виявлено існування прямих кореляційних залежностей між рівнем циркулюючої мікроРНК-29b та категоріями T та N ($r = 0,65$ та $r = 0,59$ відповідно) за TNM-класифікацією, а також GG ($r = 0,58$). Встановлено обернену кореляцію між експресією мікроРНК-181a у сироватці крові хворих та GG ($r = -0,55$). Вперше доведено, що наявність метаболічного синдрому асоціюється з високим рівнем експресії мікроРНК-29b на тлі зниження рівня експресії мікроРНК-181a. Визначено, що у хворих на РПЗ, у яких діагностовано МС, з профілем експресії мікроРНК-29b та -181 $> 1,5$ у.о., та < 3 у.о., метастази у кістки розвиваються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 $< 1,5$ у.о., та $> 3,5$ у.о., відповідно

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтовано можливість використання показників експресії матрицелюлярних протеїнів (OPN та ON), а також циркулюючих мікроРНК-29b та -181, які залучені в регуляцію їх експресії, для детальної характеристики пухлинного процесу у передміхуровій залозі та визначення потенцій до віддаленого метастазування.

Розроблено спосіб прогнозування агресивності перебігу РПЗ із урахуванням наявності МС на основі імуногістохімічного дослідження рівнів експресії OPN та ON у пухлинних клітинах операційного матеріалу хворих.

Доведено доцільність дослідження рівнів циркулюючих мікроРНК-29b та -181 для моніторингу пухлинного процесу та оптимізації персоналізованого лікування хворих на РПЗ, що забезпечує можливість вчасної корекції схем терапії та сприяє покращенню результатів лікування.

На підставі дослідження експресії матрицелюлярних протеїнів та циркулюючих факторів їх регуляції ідентифіковано панелі пухлинно-

асоційованих та циркулюючих біомаркерів та розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу РПЗ, що в комплексі з оцінкою метаболічного статусу дозволяє виявляти хворих з високою ймовірністю розвитку метастазів у кістки скелету та сприяє підбору тактики лікування на засадах індивідуалізованої терапії.

Теоретично-експериментальні результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, КНП «Міська клінічна лікарня №10» Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького, КП «Дніпровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» відповідно до актів впровадження.

Матеріали дослідження можуть бути використані у практичній роботі відділень онкоурології та патоморфології онкологічних закладів України, у лекціях лікарям на курсах підвищення кваліфікації з онкології та онкоурології, а також студентам медичних університетів.

Особистий внесок здобувача. Автором роботи самостійно виконано аналіз даних літератури та оцінку впливу основних клініко-лабораторних, рентгенологічних та морфологічних методів, а також метаболічного синдрому на прогресію РПЗ різного ризику прогресії, підібрано колекцію зразків пухлинної тканини та сироватки крові хворих на рак передміхурової залози, відбір хворих, клінічний огляд, обстеження. Спільно з науковим керівником визначено напрямки і завдання досліджень, а також аналіз їх результатів. Автор особисто провів статистичний аналіз отриманих даних дослідження, Дисертантом повністю виконано індивідуальний план наукової роботи та індивідуальний навчальний план. Здобувач продемонстрував високий рівень набуття компетентностей, теоретичних знань, умінь, навичок, оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, що дало йому можливість одержати нові науково обґрунтовані теоретичні та практичні результати проведених досліджень та розв'язати конкретне наукове завдання оптимізації ранньої діагностики кісткових метастазів у пацієнтів з РПЗ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: науково-практичній конференції «MOVEMBER- 2020» (25 - 26 листопада 2020 р., м.Київ); науково-практичній конференції «MOVEMBER 2021» (25 - 26 листопада 2021, м.Київ); науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи розвитку онкології в Україні. Погляд молодих вчених» (4 лютого 2022 р., м.Київ); науково-практичній конференції «MOVEMBER 2022» 24-25 листопада 2022, м.Київ); WayScience 2nd International Scientific and Practical Internet Conference «Актуальні клініко-морфологічні підходи до діагностики кісткових метастазів у пацієнтів на рак передміхурової залози» (4-5 травня 2023, онлайн); SIU Annual Meeting - 43nd Congress of the Société Internationale d'Urologie (11-14 Oct 2023 Istanbul, Turkey); науково-практичній конференції «MOVEMBER - 2023» (10-11 листопада 2023, Київ); Конгресі СОУУ-2024: «Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи»(19-20 квітня 2024, м. Київ).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, зокрема 7 наукових статей, 2 з яких у виданнях, що індексуються у наукометричній базі даних Scopus (Experimental Oncology, 2023 - імпакт фактор 1,5 та Neoplasma, 2022 - імпакт фактор 2,97), 1 тезах доповідей наукової конференції.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 163 сторінках, складається з анотації, списку робіт здобувача за темою, вступу, 7 розділів (зокрема огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень), узагальнення і аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 151 найменування (8 кирилицею та 143 латиницею), а також додатків. Робота ілюстрована 23 таблицями та 33 рисунками.

РОЗДІЛ І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Проблема ранньої діагностики та лікування РПЗ є актуальним питанням сучасної онкології та урології у світі. РПЗ займає друге місце серед онкологічних захворювань в Україні та є найбільш поширеною патологією і основною причиною смертності чоловіків у світі. Щорічно у світі діагностується близько 1 300 000 нових випадків РПЗ, що складає 7,1% усіх випадків розвитку раку у чоловіків [21, 22]. Ризик розвитку РПЗ значно зростає з віком, проте у чоловіків у віці до 50 років ця онкопатологія діагностується лише 1 раз на 350 випадків [23]. Найвищий рівень захворюваності на РПЗ спостерігається у чоловіків віком старше 65 років, у яких ЗН передміхурової залози діагностують майже у 60% випадків [24]. Після проведення радикальної простатектомії (РПЕ) у 20–40% пацієнтів діагностується розвиток біохімічного рецидиву протягом 10 років після операції серед яких у 24–34% випадків розвинулися клінічно-значимі метастази протягом 15 років після операції. Окрім того у 8–35% пацієнтів при первинній діагностиці та у 65–75% хворих на РПЗ у процесі спостереження та/або лікування ідентифікуються КМ [37]. Загально-визнаним залишається той факт, що КМ є основною причиною смерті, інвалідизації (внаслідок розвитку патологічних переломів кісток) та ознакою зниження тривалості і якості життя пацієнтів на РПЗ.

Показники захворюваності РПЗ сильно відрізняються у всьому світі. Стандартизований віковий показник є найвищим в Океанії (79,1 на 100 000 осіб) та Північній Америці (73,7 на 100 000 осіб) слідом за якою слідує Європа (62,1 на 100 000 осіб). З іншого боку, показники захворюваності в Африці та Азії найменші, ніж у більш соціально-розвинутих країнах (26,6 та 11,5 на 100 000 осіб, відповідно). Причина такої різниці може бути пов'язана із тестуванням ПСА [25]. Наприклад, в Європі РПЗ є одним із найбільш часто діагностованих раків у чоловіків, на який припадає 12,1% усіх нових

випадків ЗН у 2022 році [26]. У той же час, у США РПЗ є другою за розповсюдженням онкопатологією, на яку припадає 9,5% нових діагностованих випадків ЗН (164 690 нових випадків), зареєстрованих у 2020 році [27]. У 2023 році в США очікувалося 1 958 310 нових випадків РПЗ та 609 820 смертей внаслідок прогресії цієї патології. Захворюваність на РПЗ зростала на 3% щорічно з 2014 по 2019 роки після двох десятиліть зниження, що призвело до додаткових 99 000 нових випадків [28, 29]. На популяційному рівні захворюваність на РПЗ історично вища серед афроамериканських чоловіків (1 із 7), ніж серед білих (1 із 9) чоловіків [30, 31].

Тенденція захворюваності РПЗ та спричиненої ним смертності в останні роки стрімко зростає. Згідно даних світової статистики, що тісно пов'язано з широким розповсюдженням визначення рівня загального ПСА з метою ранньої діагностики захворювання, особливо в західних країнах [32]. Спостерігається стійка світова тенденція до збільшення захворюваності на РПЗ з 1017712 новими випадками (+79,7%) до 2040 року [33].

Одним із вагомих факторів, що впливає на приріст захворюваності та агресивність перебігу РПЗ є зміни метаболічної активності доброякісно-гіперплазованих та злоякісно-трансформованих клітин передміхурової залози, що є наслідком розвитку МС. З огляду на динаміку всесвітнього розповсюдження МС, його співвідносять з хворобами цивілізацій (ЦД, серцево-судинні захворювання, злоякісні захворювання). Результати досліджень ХХІ століття суттєво розширюють та уточнюють поняття «Метаболічний синдром». Перш за все, встановлено, що прояви МС у людей середнього віку є ознакою позагонадного генезу стероїдних гормонів. Окрім того, МС характеризується комплексними змінами репродуктивної функції як наслідок збільшення маси тіла, наявності абдомінального ожиріння, розладами ліпідного обміну, розвитку гіпертонічної хвороби, порушенням тканинної інсулін-резистентності організму, внаслідок чого розвивається підвищення концентрації глюкози у крові [103].

Вплив МС на формування агресивного перебігу РПЗ опосередковується низкою процесів, зокрема резистентністю до інсуліну, хронічним запаленням, гормональною дисрегуляцією та порушенням метаболізму кісткової тканини. МС виступає промотором порушення балансу процесів кісткової ремодуляції, що представляє собою відновлення кісткової тканини та включає утворення остеобластів (ОБ) та кісткової резорбції остеокластами (ОК). Зниження мінеральної щільності кісткової тканини виникає при зміні гормонального балансу у хворих на МС. Гормон лептин, з яким пов'язаний розвиток ожиріння при МС, здатний пригнічувати процес формування кісткової тканини. В свою чергу, розвиток хронічного запалення, а саме прозапальні цитокіни (IL-6 та ін.), впливає на процеси кісткового ремоделювання шляхом стимулювання активності та диференціювання ОК, що призводить до втрати об'єму кісткової тканини [99]. Інсулін стимулює синтез кісткового матриксу та утворення хрящової тканини [100]. Цей гормон також сприяє всмоктуванню кальцію в кишківнику. Варто зазначити, що тривала гіперінсулінемія та гіперглікемія призводять до запуску катаболічних процесів, а саме виникнення негативного балансу кальцію шляхом зниження реабсорбції його у ниркових каналцях, як наслідок гіпокальціємія стимулює утворення ОК та їх проліферацію [101]. Окрім того в умовах гіпокальціємії вітамін Д стимулює резорбцію кістки, активуючи та посилюючи диференціювання ОК [102]. Таким чином, порушення гомеостазу остеобластогенезу та остеокластогенезу призводить до демінералізації кістки, що знижує її щільність та створює метастатичні ніші.

КМ опорно-рухового апарату є найбільш тяжким та частим наслідком прогресування РПЗ яке діагностують у 89% пацієнтів із РПЗ. У Сполучених Штатах Америки близько 350 000 пацієнтів щорічно помирають від прогресування КМ. У значної частини таких хворих діагностують саме РПЗ. Згідно останніх даних медіана виживаності пацієнтів із КМ РПЗ не перевищує 25 місяців. Відмічено, що у хворих на РПЗ старших за 80 років

КМ виявляються у майже 22% випадків, при цьому у пацієнтів від 18 до 80 років даний показник не перевищує 5 %, що пов'язано із якісним скринінгом та лікуванням цієї онкопатології на ранніх стадіях розвитку захворювання. Слід зазначити, що тривалість життя пацієнтів залежить від адекватного та максимально раннього початку лікування КМ РПЗ, а також від прогресії захворювання та розвитку метакронних метастазів у життєво важливих органах, таких як легені, печінка та головний мозок [36].

На ранніх етапах свого розвитку КМ є клінічно «німими» вогнищами і розпізнаються лише за допомогою променевих методів діагностики. Іноді їх першим клінічним проявом може бути патологічний перелом. Існуючі лабораторні тести не дозволяють підвищувати рівень виявлення метастатичних вражень кісток. Загальноприйнятими діагностичними методами для визначення та оцінки наявності КМ є остеосцинтиграфія, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та позитронно-емісійна КТ. Однак висока чутливість остеосцинтиграфії поєднується із досить низькою специфічністю, оскільки підвищення метаболічної активності ОБ може бути наслідком не тільки пухлинного, але і запального процесу або травми. При проведенні КТ та МРТ рутинно не скануються всі ділянки тіла (кінцівки, головний мозок), що знижує можливість діагностувати КМ, а також ділянки кісткового ураження до 3-5 мм можуть трактуватися, як остеосклеротичні вогнища. Винайдення та впровадження PSMA ПЕТ-КТ дала клініцистам надію на вирішення проблеми ранньої діагностики КМ РПЗ, але в умовах відсутності даного методу обстеження на теренах України та висока вартість діагностичного методу, а також недоцільність проведення рутинного скринінгового дослідження всім пацієнтам із РПЗ (згідно зі стандартами NCCN та EAU), поставила під сумнів використання даного методу дослідження як первинного для пацієнтів із цією онкопатологією. Отже, розвиток кісткових метастазів РПЗ призводить до зниження тривалості життя пацієнтів та

критично знижує його якість. Рання діагностика та лікування кісткових уражень може підвищити якість та тривалість життя пацієнтів.

На сьогодні, основним скринінговим маркером РПЗ є визначення рівня загального ПСА, в той же час доведено, що його специфічність сягає не більше 12%. З огляду на стандартний протокол обстеження, хворим на РПЗ проводиться оцінка рівня ПСА, проводиться ректальне обстеження, МРТ та оцінка ступеня диференціювання за Глісоном по біопсійному матеріалі, що дає змогу визначити ступінь агресивності перебігу захворювання. Проте дана схема обстеження не враховує інших важливих факторів, які можуть бути задіяні у формуванні ступеня агресивності перебігу пухлинного процесу, що відображається на виборі тактики лікування.

Нещодавні дослідження підтвердили гетерогенність РПЗ на геномному, морфологічному та молекулярному рівнях. Незважаючи на досягнутий значний прогрес в дослідженні біології РПЗ протягом останнього десятиліття, до цього часу відсутня цілісна картина щодо ролі внутрішньо- та міжпухлинної гетерогенності у прогресуванні цієї форми раку та розвитку КМ [34].

В основі терапевтичних заходів у боротьбі з РПЗ лежить рання діагностика та ефективне лікування хвороби на її початкових стадіях. З огляду на це, одним з основних напрямків сучасних досліджень є пошук пухлинних маркерів, які б дозволяли проводити ранню діагностику виникнення КМ ще до появи їх клініко-радіологічних проявів, особливо у пацієнтів середньої та високої груп ризику. Це дозволить коректно прогнозувати перебіг захворювання та вибирати оптимальну тактику лікування. Пухлинні маркери – це молекули, які продукуються трансформованими клітинами у відповідь на розвиток ЗН. Від молекул, що продукуються нормальними клітинами, вони відрізняються якісно (є пухлино-специфічними) або кількісно (є пухлино-асоційованими, які продукуються також непухлинними клітинами, але в значно менших кількостях). Дослідження концентрації маркерних речовин на сьогодні

розглядають як важливу складову діагностики при комплексному обстеженні пацієнтів з використанням клінічних, ендоскопічних, променевих та лабораторних методів [35].

1.1. Механізми порушення молекулярно-біологічних мереж при розвитку та прогресії кісткових метастазів РПЗ

Кісткова тканина є унікальним та сприятливим мікросередовищем для депонування метастатичних пухлинних клітин, що забезпечує їх постійний розвиток та живлення. Гіпотеза "порочного кола" була розроблена для пояснення процесу метастазування злоякісно-трансформованих клітин у кістки [44], згідно якої, розвиток КМ супроводжується взаємодією клітин РПЗ з ОБ та ОК, що викликає остеолітичну, остеобластичну або змішану кісткову реакцію [45]. Остеолітична відповідь характеризується руйнуванням нормальної кістки, що пов'язано з виникненням інактивації ОБ, а також активацією ОК у мікросередовищі пухлинних клітин та кістки. Остеолітичні ураження характеризуються «м'якими» ділянками пошкодження кістки, які можуть бути причиною розвитку патологічних переломів кісток. Остеобластична відповідь відноситься до процесу нового утворення кістки, якому не передують резорбція кісткової тканини [46]. Остеобластичні ураження це відкладення мінералізованої або кальцифікованої кісткової тканини в уражених тканинах. Змішана кісткова реакція - це стан поєднання як остеолітичного та остеобластичного компонентів ураження кісткової тканини. Варто зазначити, що органічна частина кісткової тканини людини становить близько 20% від сухої маси і включає такі білки як остеопротергін, OPN, колаген I типу, остеокальцин, остеонектин і ЛФ, що складають основу кісткового метаболізму.

Підтримка цілісності скелета вимагає скоординованої діяльності ОК і ОБ, що, резорбують та утворюють кісткову тканину, відповідно. ОК утворюють лакуни резорбції на поверхні кістки шляхом злиття клітин-

попередників. ОБ утворюються з мезенхімальних попередників і забезпечують синтез нової кісткової тканини в лакунах резорбції під час її ремоделювання. Передача сигналів NF-κB регулює утворення ОК і ОБ і активується в попередниках ОК у відповідь на основний остеокластогенний цитокін, активатор рецептора ліганду NF-κB (RANKL), який також може контролювати утворення ОБ через взаємодію RANK-RANKL у попередниках ОБ. RANKL і деякі прозапальні цитокіни, включаючи фактор некрозу пухлин (TNF), активують передачу сигналів NF-κB, та стимулюють утворення та функції ОК. Однак ці цитокіни також можуть інгібувати утворення ОК і ОБ через сигнальний шлях NF-κB [47]. Фактори, що стимулюють кісткову резорбцію такі як прогестерон, вітамін D3, парадгормон, інтерлейкін-1, -11, -17 чи TNF-α, безпосередньо діють на ОБ та індують експресію RANKL, який в подальшому зв'язується з RANK. Зв'язування OPN на поверхні попередників ОК спричиняє преостеокластичну диференціацію в багатоядерні зрілі ОК [48].

При ініціації розвитку РПЗ відбуваються гормональні порушення в організмі, що створює передумови до створення андроген-незалежних клонів клітин РПЗ, які здатні метастазувати в осьовий скелет [38]. Доведено, що розвиток КМ залежить від факторів росту, що синтезуються у кісткового мозку, які стимулюють ріст клітин РПЗ паракринно-опосередкованим чином [39].

Позаклітинний матрикс відіграє вирішальну роль в рості, адгезії, міграції та метастазуванні пухлини. Взаємодія між білками кісткового матриксу та клітинами РПЗ є ключовими детермінантами, що регулюють прогресію РПЗ. Експресія білків кісткового матриксу не обмежується кістковою тканиною. Одним з таких неколагенових матриксних білків є OPN, який регулює формування та ремоделювання кісткової тканини. OPN тісно пов'язаний з білком 1, активованим ранніми Т-лімфоцитами (ETA1) і кістковим сіалопротейном 1 (BSP1). Білкова молекула OPN містить послідовність аргінін-гліцин-аспарагінова кислота (RGD), що забезпечує

його зв'язування з різними інтегринами, включаючи $\alpha\nu\beta 1$, $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$, $\alpha\nu\beta 6$ [40].

Ген *SPP1*, що кодує OPN, розташований на хромосомі 4 (4q13). В наслідок альтернативного сплайсингу *SPP1* може утворюються декілька ізоформ цього глікопротеїну [36]. OPN у клітинах (OPN) не має N-кінцевої сигнальної послідовності, через що він накопичується в цитоплазмі клітин. Внутрішньопухлинний OPN негативно регулює імунні реакції, опосередковані toll-подібними рецепторами, інгібує експресію прозапальних цитокінів, що може стимулювати розвитку РПЗ [40]. OPN приймає у регуляції утворення та ремоделювання кісткової тканини. Окрім того, OPN стимулює функціонування макрофагів та лімфоцитів, які можуть інгібувати утворення кристалів оксалату кальцію, а також модулювати пухлинне мікрооточення. Високі рівні експресії OPN у клітинах ліній РПЗ індукує проліферацію, апоптоз, адгезію, ангіогенез, інвазію та метастазування [41, 42]. OPN бере участь у регуляцію метастазування у кісткову тканину, шляхом взаємодії з інтегринами та/або CD44. Інтегрини являють собою сімейство гетеродимерних трансмембранних глікопротеїнів, що опосередковують адгезію клітина-клітина-матрикс і клітина-клітина, міграцію, проліферацію та виживання клітин. Інтегрини містять 18 α і 8 β субодиниць, які збираються в 24 унікальні відомі рецептори. Інтегрин $\alpha\nu\beta 3$ було визначено як критичний рецептор для OPN, що активується при процесах КМ [43]. Цілком можливо, що гіперекспресовані скелетні та кісткові матричні білки можуть підвищувати рівень адгезії, росту та виживання клітин РПЗ які, як наслідок - прогресують, стають андроген-незалежними, метастазують та розвиваються переважно у кістковій тканині [43].

Представлені в літературі дані імуногістохімічних досліджень тканини РПЗ, отриманої після РПЕ та трансуретральних резекцій передміхурової залози, вказують на можливу участь OPN у формування агресивного потенціалу РПЗ. OPN відіграє важливу роль у підтриманні кісткового

метаболізму внаслідок стимуляції остеокластогенезу та впливає на стимуляцію розвитку остеолітичних кісткових метастазів РПЗ. Високий рівень експресії білків кісткового метаболізму, зокрема OPN, впливає на адгезивні та адаптаційні властивості клітин РПЗ їх виживання, та метастатичний потенціал [52].

Ще одним важливим білком, що залучений у регуляцію кісткового метаболізму є ON. ON (також відомий, як SPARC або BM-40) — секретується стромальними та пухлинними клітинами, впливає на ріст новоутворень регулюючи клітинну проліферацію, адгезію, міграцію, інвазію та ангиогенез [60].

ON або білок базальної мембрани 40, кодується геном *SPARC* є матрицелюлярним білком із молекулярною масою 32 кДа. Спочатку вважалось, що SPARC експресується саме в мінералізованих тканинах, але згодом було доведено, його наявність у великій кількості типів тканин [60]. ON відіграє важливу роль у ремоделюванні кісткової тканини, підтримці цілісності екстрацелюлярного матриксу та взаємодії при збиранні колагенових волокон. У кістковому мікрооточенні ON є найпоширенішим неколагеновим матриксним білком, який високо експресується на ранніх стадіях остеобластної диференціації та є критичним для підтримки кісткової маси [61]. Вважається, що ON може слугувати хемоатрактантом для кістково-інвазивних клітин РПЗ [62–64]. Високий рівень експресії ON спостерігався в клітинах ліній РПЗ, отриманих із кісткових метастазів [65]. Встановлено, що високий рівень ON при локалізованому РПЗ асоціюється з розвитком метастазів, як вісцеральних так і кісткових [66].

ON може регулювати клітинну адгезію, експресію факторів росту, проліферацію, а також міграцію та інвазію клітин ліній РПЗ людини [67]. Окрім стромальних клітин кісткової тканини, таких як ОБ та фібробластів кісткового мозку, високі рівні експресії мРНК ON фіксуються в клітинах метастатичного РПЗ [68-70].

Роль ON у неопластичному рості та пухлинній прогресії є може включати модуляцію міжклітинної взаємодії, участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу за допомогою індукції протеолітичних ферментів та посилення пухлино-асоційованого ангіогенезу [71, 72]. ON може впливати на міжклітинну взаємодію або клітино-матриксну взаємодію, порушуючи зв'язки клітина-субстрат і сприяти перебудові актинових елементів цитоскелету [73]. Перицелюлярна деградація матричного компонента є важливою вимогою для метастазування злоякісно-трансформованих клітин. Деякі дослідження показали, що ON у фізіологічних концентраціях може індукувати експресію матриксних металопротеїназ (MMPs) [74, 75] та інгібітора активатора плазміногену 1 [76], а також зменшувати синтез компонентів позаклітинного матриксу [77]. Це твердження було додатково підтверджено нещодавнім відкриттям про значне підвищення активності MMP-2 у клітинах ліній РПЗ, які культивували у присутності ON [78]. Таким чином, секреція ON злоякісно-трансформованими клітинами та/або оточуючими стромальними клітинами може призводити до протеолізу позаклітинного матриксу. Це може сприяти локальній інвазії та подальшому віддаленому метастазуванню клітин РПЗ. Варто звернути увагу на важливий компонент ініціації та прогресії РПЗ, а саме на те, що виникнення та ріст метастатичних клітин РПЗ вимагає активного ангіогенезу. Не можна заперечувати тезу про те, що «Ангіогенний перемикач» асоціюється з активним канцерогенезом [79]. Кілька досліджень довели роль ON у модуляції ангіогенезу [84, 85, 86]. Експресія ON індукується в ендотеліальних клітинах під час ангіогенезу [77]. Продемонстровано, що ON може інгібувати експресію тромбоспондину, який є інгібітором ангіогенезу [76].

1.2. Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози

Збільшення кількості хворих на серцево-судинні захворювання і ЦД II типу асоціюється із зростанням кількості осіб із ожирінням в усьому світі [87]. У 1988 році Ревен зі співавторами описали резистентність до стимульованого інсуліном поглинання глюкози, порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемію, підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридемію, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і гіпертензію, і назвав їх разом синдромом X [88]. В даний час ці метаболічні фактори ризику, пов'язані з інсулінорезистентністю, відомі як MC [89]. Ревен припустив, що основною причиною серцево-судинних захворювань є резистентність до інсуліну, яка схиляє пацієнтів до гіпертонії, гіперліпідемії та ЦД [88, 90]. Класичний MC встановлюється за умови наявності у пацієнта трьох з наступних п'яти показників: рівень глюкози в плазмі натще серце >110 мг/дл, рівень тригліцеридів у сироватці крові ≥ 150 мг/дл, рівень ЛПВЩ в сироватці крові <40 мг/дл, окружність талії >102 см і артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст. [91].

Існує безліч теорій, щодо ролі MC у розвитку та прогресії РПЗ. Підвищений рівень інсуліну, IGF-1, IGFBP-1 та С-пептиду, за результатами досліджень, визначено як важливі предиктори розвитку рецидиву РПЗ [26]. Вплив даних пептидів запускає тригерні каскади фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/Akt, Ras/MAPK, mTOR, циклооксигенази-2 та S6 кінази. Ці шляхи активують цілу низку генів/ензимів ліпогенезу, синтезу холестерину та стероїдогенезу. Деякі дослідження довели, що інсулін прискорює ліпогенез та стероїдогенез у клітинах РПЗ [104]. Жирова тканина є своєрідним ендокринним органом, який впливає не тільки на підвищення рівня інсуліну, IGF-1, естрогену та лептину, при цьому, а й на зниження рівня адипонектину та тестостерону. Доведено, що лептин може стимулювати

проліферацію та зниження апоптозу, а адипонектин виконує протилежну дію. Гіперхолестеролемія є основним компонентом МС, що може індукувати ріст пухлинних клітин РПЗ за рахунок ліпідних медіаторів запалення, таких як арахідонова кислота, ейкозаноїди, простаноїди та лейкотрієни.

МС за рахунок впливу на стероїдогенез та секрецію медіаторів запалення (TNF- α , інтерлейкін-1 β (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6), С-реактивний білок (CRP), лептин та адипонектин [105]), стимулює диференціювання остеокластів та кісткову резорбцію [106, 107]. Підвищення вироблення лептину стимулює рекрутинг макрофагів до жирової тканини [108], які в свою чергу, підсилюють вплив прозапальних цитокінів на кістковий метаболізм [109]. Таким чином, дані механізми можуть стимулювати прогресію та розвиток кісткових метастазів РПЗ.

Патофізіологічні механізми впливу МС охоплюють кілька складних процесів, а саме резистентність до інсуліну, хронічне запалення, гормональну активацію та порушення метаболізму кісткової тканини, що є важливими факторами у агресивному перебігу РПЗ. МС виступає промотором порушення процесів кісткової ремодуляції, що представляє собою відновлення кісткової тканини та включає утворення ОБ та кісткової резорбції ОК. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини виникає при зміні гормонального балансу у хворих з МС. Згідно досліджень Гінзбурга, лептин, з яким пов'язаний розвиток ожиріння при МС, здатний пригнічувати процес формування кісткової тканини [92]. Вплив хронічного запалення, а саме прозапальні цитокіни (IL-6 і т.д.) впливають на метаболізм кісткової тканини шляхом стимулювання активності та диференціювання ОК [93].

Встановлено, що інсулін здатний стимулювати синтез кісткового матриксу та утворення хрящової тканини, що робить його одним із основних гормонів, які регулюють метаболізм кісткової тканини [94]. Однак, тривала гіперінсулінемія та гіперглікемія призводять до запуску катаболічних процесів, а саме виникнення зниження рівня кальцію шляхом інгібування

реабсорбції його у ниркових каналцях і, як наслідок, гіпокальціємія стимулює утворення ОК та їх проліферацію [95]. Зауважимо, що в умовах гіпокальціємії вітамін D стимулює резорбцію кісткової тканини, активуючи та посилюючи диференціювання ОК [96]. Усі описані вище процеси є наслідком впливу МС на гомеостаз процесів остеобластогенезу та остеокластогенезу, що знижує її щільність та створює ніші для розвитку метастатичних вогнищ.

В той час, коли КМ РПЗ клінічно або рентгенологічно маніфестують, тривалість та якість життя хворих критично знижується, тому рання діагностика та прогнозування розвитку КМ важлива для оптимізації лікування захворювання або початку превентивного лікування хворих, що впливає на покращення тривалості життя пацієнтів. RADAR Group рекомендує стратегії раннього виявлення метастазів у пацієнтів з РПЗ, найбільш чутливими з яких є визначення рівня ЛФ, кальцію, а також поєднання показників гемоглобіну та ЛФ. Окремо варто відмітити, що співвідношення ЛФ та загального ПСА може бути ефективним інструментом для прогнозування ризику метастатичного ураження кісток, але лише у пацієнтів із високим ризиком прогресії захворювання (висока сума балів за Глісоном, рівень загального ПСА > 20 нг/мл), коли клінічно незначні мікрометастази вже заповнили метастатичні ніші у кістковій тканині та продукують ПСА і стимулюють продукцію ЛФ та зростання рівня кальцію [97, 98].

1.3. Роль епігенетичної складової у патогенезі розвитку кісткових метастазів РПЗ

На сьогоднішній день достеменно відомим залишається той факт, що різноманітна клінічна картина перебігу РПЗ, швидкий розвиток біохімічного рецидиву після РПЕ, зменшення часу до настання кастрат-резистентності та

подальшого розвитку віддалених метастазів у пацієнтів зі стандартизованим підходом до лікування, осіб одного віку зі схожою поширеністю процесу, гістологічним типом пухлини та ступенем диференціювання - пов'язані з існуванням міжпухлинної та внутрішньопухлинної гетерогенності популяції злоякісно-трансформованих клітин [110]. Багаторівневе біологічне явище внутрішньоклітинної гетерогенності у пухлині, в основі якої лежить генетична нестабільність, є ключовим та багаторівневим фактором, що визначає векторність пухлинного процесу, як на початку його ініціації, а також в процесі реалізації різних шляхів розвитку та прогресії ЗН, точніше агресивності його перебігу.

Новий виток в розвитку молекулярної онкології в постгеномну епоху істотно змінює загальноприйняті підходи, щодо природи та походження злоякісного процесу. Основні принципи функціонування геному при злоякісній трансформації клітини безпосередньо пов'язані з мутаціями в геномі. Так, зокрема, зміна в структурі ДНК з допомогою мРНК призводить до стимуляції синтезу білків, які дають нові фенотипові ознаки і змінюють антигенні властивості клітин. Сучасні дані літератури в генетиці та молекулярній біології показують, що канцерогенез – це багатоступеневе явище, при якому змінюється регуляція та функціонування великої сукупності генетичних, епігенетичних та метаболічних процесів.

Дослідження останніх десятиліть дозволили встановити, що одним із важливих факторів, які визначають агресивність перебігу пухлинного процесу є епігенетична регуляція експресії генів. Співвідношення процесів ацетилювання, метилювання, фосфорилювання, АДФ-рибозилування та ін. складають гістоновий код, який реалізується у вигляді відповідних реакцій в ядрі. Посттрансляційна модифікація гістонів передбачає понад 50 відомих сайтів епігенетичної регуляції генів. Згідно з існуючими уявленнями, метилювання ДНК є найпоширенішою епігеномною модифікацією в геномі ссавців [115]. Показано, що гени експресуються якщо хроматин деконденсується, цитозин деметилюється, гістони ацетилюються, тоді як у

випадку конденсованого хроматину, метильованого цитозину та деацетильованих гістонів - транскрипція блокується, як наслідок - гени не експресуються. Однак, відомо, що пухлинні клітини характеризуються парадоксальною зміною стану метилювання, зокрема, на фоні тотального гіпометилювання ДНК спостерігається локальне гіперметилювання окремих генів. Кожен із цих розладів може сприяти появі різних варіацій в неоднорідному пулі злоякісно-трансформованих клітин і має вагомий вплив на прогресування захворювання [116, 117].

Як було зазначено вище, промоцію розвитку РПЗ на генетичному рівні складає розлад епігенетичних ланок канцерогенезу, а саме: метилювання ДНК, ацетилювання гістонів, експресія мікроРНК і вища хроматинова організація. Відповідно до останніх даних, некодуючі РНК (мікроРНК, малі інтерферуючі РНК, довгі некодуючі РНК) безпосередньо утворюються з мобільних генетичних елементів або мають транспозонне походження. Інтерес дослідників і клініцистів до мікроРНК зумовлений багатоаспектністю їх участі у збалансуванні основних клітинних процесів диференціації, сигнальної трансдукції, проліферації, метаболізму, трансформації стабільності геному, репарації ДНК і апоптозу, а також відповідь клітин на вплив різних ендогенних і екзогенних чинників [54, 55]. У 2006 році була присуджена Нобелівська премія авторам даних досліджень, за їх пояснення механізмів РНК-інтерференції, що лежать в основі «мовчання» генів. Доведено, що ці специфічні молекули здатні розпізнавати комплементарні послідовності в ДНК та мРНК і пригнічувати трансляцію промоторних ділянок ДНК.

МікроРНК - це тип малих некодуючих РНК, довжиною від 19 до 24 нуклеотидів, що виконують додаткову роль у регуляції посттрансляційної експресії білка. Вони діють шляхом деградації своєї РНК-мішеней або придушення трансляції мРНК [54]. Останні дослідження показали важливу роль мікроРНК у регуляції важливих клітинних процесів, а саме: диференціацію, проліферацію, міграцію, метаболізм, апоптоз [55]. Доведено,

що > 50% генів мікроРНК розташовано в асоційованих із злоякісними захворюваннями областями геному та утворюють центральні вузлові точки в шляхах розвитку неоплазій [113, 114, 117]. Некодуючі РНК специфічно впливають на метилювання генома, ацетилювання гістонів, чому сприяють еволюційно-запрограмовані особливості активації транспозонів із послідовностей з яких походять мікроРНК. В результаті проведення великої кількості клінічних випробувань, пов'язаних із діагностикою та лікуванням злоякісних захворювань, за участю мережі асоційованих мікроРНК, в якості нових біомаркерів або таргетних молекул сформовано новітні напрями в онкологічній діагностиці [56]. МікроРНК, у свою чергу, регулюється ефекторами епігенетичної системи, такими як ДНК-метилтрансфераза (DNMT), гістонова деацетилаза (HDAC) і генами репресивного комплексу Polycomb. Повногеномний аналіз різноманітних типів пухлин показав вплив метилювання ДНК і модифікації гістонів на глобальне регулювання мікроРНК. При цьому, такі мікроРНК побічно впливають на експресію генів онкосупресорів чия експресія контролюється іншими факторами [57].

За допомогою ресурсу miRNET v.2.0 *in silico* проведено аналіз мікроРНК, що приймають участь у експресії *SPARC* та *SPP1*. Виявлено 104 мікроРНК потенційними мішенями яких можуть бути мРНК генів досліджуваних протеїнів. Зокрема у регуляцію експресії *SPP1* залучено 18 мікро РНК, а мРНК *SPARC* є мішенню 78 мікроРНК. В той же час 8 мікроРНК можуть впливати на експресію генів обох білків, а також 14 факторів транскрипції. Ці 14 факторів транскрипції регулюються ще 62 мікроРНК. В подальшому, ґрунтуючись на даних літератури та проведеного аналізу результатів молекулярних досліджень з 6 основних мікроРНК в досліджуваних зразках було обрано: мікроРНК-29b (регуляція експресії *OPN*), що інгібує проліферацію та активує апоптоз клітин РПЗ та мікроРНК-181 (регуляція експресії *ON*), що стимулює проліферацію пухлинних клітин РПЗ.

1.3.1 МікроРНК-181, як стимулятор проліферації клітин РПЗ

OPN, як було зазначено вище є білком, що відіграє важливу роль в різноманітних біологічних процесах, таких як міграція клітин, адгезія, синтезу та активації металопротеаз, а також регуляції імунної відповіді.

Механізм впливу мікроРНК-181 на регуляцію гену *SPP1* виглядає наступним чином:

1. **Зв'язування мікроРНК з мРНК:** мікроРНК-181 має специфічну послідовність, яка взаємодіє з мРНК *SPP1*. Ця взаємодія відбувається в області 3'UTR (нетранскрибована область 3' кінця) мРНК *SPP1*.

2. **Пригнічення трансляції:** Зв'язування мікроРНК-181 з мРНК *SPP1* може призводити до інгібування трансляції мРНК, що ускладнює синтез білка OPN.

3. **Розщеплення мРНК:** мікроРНК сприяє розщепленню мРНК *SPP1*, відповідаючи за його деградацію та зменшення кількості доступної мРНК для трансляції.

Такий механізм впливу дозволяє клітині регулювати рівень експресії гену *SPP1* залежно від потреб організму та забезпечити імунний захист від прогресії КМ РПЗ. Зменшення експресії *SPP1* має важливі фізіологічні наслідки, оскільки OPN задіяний у численних сигнальних шляхах та біологічних процесах.

Загальновідомо, що дисрегуляція деяких мікроРНК в клітинах РПЗ, пов'язана з агресивним перебігом захворювання. У нещодавніх дослідженнях вперше продемонстровано, що надмірна експресія miR-181 може сприяти клітинній проліферації в клітинах LNCaP. Окрім того, у результатах молекулярно-біологічних досліджень спостерігалось, що надмірна експресія miR-181 сприяє росту клітин LNCaP [58].

Результати проведених досліджень доводять, що рівень мікроРНК-181 в клітинах РПЗ зростає. При визначенні потенційної ролі мікроРНК-181 при

метастатичному РПЗ, мультицентрові дані досліджень порівняння експресії у первинних та метастатичних вогнищах підтвердили її високу активність у зразках метастатичних вогнищ РПЗ. Це свідчить про участь мікроРНК-181 в активації каскадних процесів створення ніш для розвитку метастазів та подальшому агресивному їх розвитку [58].

Не менш важливим фактором агресивності перебігу канцерогенезу ЗН є епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМТ). Цей процес є унікальним, що відіграє вирішальну роль в інвазії пухлини та її подальшому метастазуванні. В свою чергу, мікроРНК-181 може регулювати процес ЕМТ клітин РПЗ. Встановлено, що високий рівень мікроРНК-181 обернено корелює із експресією Е-кадгерину та прямо пов'язаний із показниками інших маркерів ЕМТ N-кадгерину та віментину. Встановлено, що фосфорилювання Smad 2/3 та їх ядерна транслокація асоціюється із високими показниками експресії мікроРНК-181 у клітинах РПЗ людини, що підтверджує участь цієї мікроРНК у регуляції ЕМТ. Окрім того, наведені вище результати досліджень продемонстрували непряму регуляцію шляху TGF- β -Smad-ЕМТ.

Регуляція ЕМТ, у якому епітеліальна клітина зазнає морфологічних і функціональних змін та набуває мезенхімального фенотипу, що супроводжується втратою адгезії, посиленою міграцією та інвазією, стійкістю до апоптозу та зміну метаболічних шляхів клітин ЗН. Кілька мікроРНК відомі як важливі регулятори ЕМТ, такі як мікроРНК-143 і мікроРНК -145 - визначені як потенційні стимулятори ЕМТ. Експресія обох знижується при розвитку КМ РПЗ [101]. Варто зазначити, що окремі дослідження доводять той факт, що мікроРНК-181 відіграє вагомую роль у хіміорезистентності та зміні метаболічного фону в клітинах РПЗ у пацієнтів з наявним МС [102].

1.3.2 МікроРНК 29b, як інгібітор проліферації та активації апоптозу у клітинах РПЗ

Провівши літературний аналіз механізмів впливу мікроРНК-29b на регуляцію гену SPARC визначено основні ланки, що впливають на регуляцію процесів посттрансляційної експресії білка ON:

1. **Зв'язування мікроРНК з мРНК:** мікроРНК-29b має специфічну послідовність нуклеотидів, які можуть взаємодіяти з мРНК гена SPARC. Це взаємодія типово відбувається в області 3'UTR мРНК SPARC.
2. **Інгібіція трансляції:** зв'язування мікроРНК-29 з мРНК SPARC призводить до пригнічення трансляції мРНК. Це може бути досягнуто шляхом блокування рибосомного зв'язування або механізмів, які заважають процесу трансляції.
3. **Розщеплення мРНК:** мікроРНК-29b ініціює розщеплення мРНК SPARC, сприяючи деградації мРНК. Це може включати активність рибонуклеаз, які розщеплюють мРНК на коротші фрагменти.
4. **Зниження рівня експресії SPARC:** результатом зв'язування та пригнічення трансляції мікроРНК-29b може призводити до зменшення рівня експресії білка ON.

Такі механізми регуляції впливають на різні біологічні процеси, зокрема, пов'язані з позаклітинним матриксом та ступенем диференціації злоякісно-трансформованих клітин РПЗ.

МікроРНК-29b відіграє важливу роль у ініціації та прогресії РПЗ, регулюючи процеси проліферації та активації апоптозу. Встановлено високі рівні мікроРНК-29b в андроген-нечутливих клітинах лінії РПЗ PC3 порівняно з аналогічним у LNCaP, що реагують на андрогени. Достовірно вищі показники експресії цієї мікроРНК зафіксовано також у злоякісно-трансформованих клітинах РПЗ у порівнянні з нормальною тканиною передміхурової залози. Цікаво, що мікроРНК-29b діє як промотор розвитку

злюкiсно-трансформованих клiтин передмiхурової залози, стимулюючи рухливiсть клiтин та їх iнвaзивну активнiсть, регулюючи експресiю матриксної металопротеїнази-2. Вiдзначено також, що мiкроРНК-29b стимулює розвиток метастазiв шляхом регуляції EMT, стимулюючи експресiю мезенхімальних маркерiв (N-кадгерину, TWIST i SNAIL). Також показано, що мiкроРНК -29b також стимулює ангиогенез регулюючи експресiю фактора росту ендотелію судин А [59].

Вiдмiчено, що високі рiвнi мiкроРНК-29b у тканинi РПЗ асоціюються iз порушенням експресії генiв, асоційованих iз розвитком злюкiсних новоутворень генiв. Зокрема, продемонстровано роль цієї мiкроРНК у регуляції гену *BCL2L11* (Bim), який є одним iз регуляторi апоптозу [59].

Отже, змiни експресії мiкроРНК- 29b та -181 пов'язані з розвитком та прогресією РПЗ, а також розвитком КМ. Ці мiкроРНК задіяні у регуляцію великої кiлькості сигнальних шляхiв регулюють експресiю генiв OPN та ON.

1.3.3. МiкроРНК як медіатор зв'язку мiж метаболічним синдромом i онкогенезом у передмiхуровій залозі

МС являє собою кластер розладiв, які підвищують ризик розвитку великої кiлькості захворювань, зокрема цукрового дiабету ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань i деяких видiв раку. МС — це захворювання, що характеризується хронічним запальним станом, який асоціюється з порушенням регуляції адипокiнiв i прозапальних цитокiнiв на тлi гормонального дисбалансу та дисбалансу факторiв росту.

Абдомінальне ожиріння є центральною ознакою МС i пов'язане зi змiнами в iмунітетi та хронічним запаленням низького ступеня. Це може призвести до дисфункції гомеостазу жирової тканини, резистентності до

інсуліну, інфільтрації та поляризації макрофагів, а також вивільнення запальних цитокінів як з жирових, так і з імунних клітин. Макрофаги є основними імунними клітинами, які сприяють активації запальних шляхів при ожирінні та інших метаболічних станах. Метаболічні та запальні зміни в жировій тканині можуть порушити фізіологічний гомеостаз та системному рівні, що сприятиме ініціації та прогресуванню МС та пухлинного росту.

МС призводить до гормональних змін, які асоційовані з більшістю відомих шляхів онкогенезу. Підвищені сироваткові рівні інсуліну, лептину та прозапальних цитокінів спричиняють зсув у внутрішньоклітинному співвідношенні АМФ/АТФ. Це призводить до інгібування АМРК [118], та, у свою чергу, сприяє дерегуляції mTOR і PI3K/Akt, що призводить до пригнічення синтезу та трансляції білка. Інгібування АМРК знижує синтез як холестерину, так і жирних кислот. Аналогічні гормональні зміни активують експресію генів MAPK, ERK, JNK, Notch і STAT3, пов'язаних з клітинною проліферацією, міграцією, ангіогенезом, стовбуровими пухлинними клітинами і метастатичним потенціалом [118]. Крім того, МС може також змінювати імунне мікрооточення пухлини, що призводить до стимуляції злоякісного росту [119].

Відомо, що мікроРНК секретуються у позаклітинний простір у вигляді вкритих мембраною міковезикул, таких як екзосоми, які можуть поглинатися сусідніми або віддаленими клітинами-реципієнтами. Міковезикули, отримані з адипоцитів, містять близько 140 мікроРНК, тоді як в екзосомах, отриманих з макрофагів жирової тканини, ідентифікують приблизно в 500 мікроРНК [120].

Протягом останнього десятиліття ідентифіковано низку сигнальних каскадів, які знаходяться під контролем мікроРНК та асоціюються з підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень в контексті МС (Рис.1.1.)

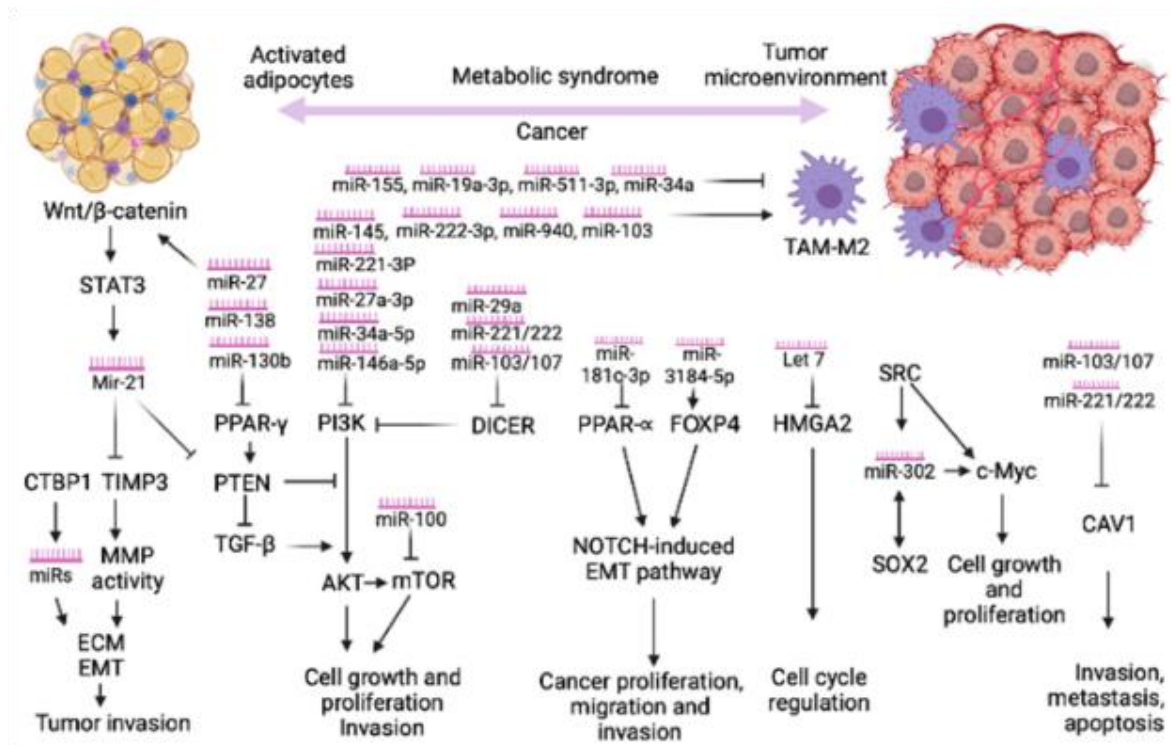


Рис.1.1. Сигнальні шляхи та відповідні мікроРНК, залучені до канцерогенезу, асоційованого з МС [121].

Крім того, доведено, що мікроРНК реципрокно регулюють класичні епігенетичні процеси та відіграють важливу роль у патофізіологічних механізмах розвитку ЦД 2 типу [122] шляхом регуляції метилювання ДНК [123]. Показано, що мікроРНК регулюють експресію ключових ДНК-метилтрансфераз (DNMT), включаючи DNMT3a і DNMT3b, а також пов'язаних з метилюванням білків, які беруть участь у метилюванні *de novo* [124]. Наприклад, мішенню мікроРНК-148, ідентифікованої як циркулюючий біомаркер МС, є DNMT3b [125]. Подібним чином представники родини мікроРНК-29 безпосередньо націлені на DNMT3a та DNMT3b [126]. Порушення регуляції експресії мікроРНК-29b при МС асоціюється зі зміною чутливості до інсуліну та дерегуляцією метаболізму глюкози [57].

Загальним механізмом патогенезу МС і злоякісних новоутворень, є каскад PI3K/AKT, який є прямою мішенню для кількох мікроРНК. Chakraborty et al. (2014) ідентифіковано панелі мікроРНК, що діють на сигнальний шлях інсуліну, таких як: мікроРНК-320, мікроРНК-383, мікроРНК-181b на IGF-1/IGF1R; мікроРНК-128a, мікроРНК-96, мікроРНК-

126 на IRS; мікроРНК-29, мікроРНК-384-5р, мікроРНК-1 на РІЗК; мікроРНК-143, мікроРНК-145, мікроРНК-29, мікроРНК-383, мікроРНК-33a/b мікроРНК-21 на АКТ/РКВ; і мікроРНК-133a/b, мікроРНК-223, мікроРНК-143 на GLUT4 [58].

В експериментах *in vitro* Massillo et al. (2020) сформовано панель з 5 мікроРНК (мікроРНК-221-3р, 27a-3р, 34a-5р, 138-5р і 146a-5р), рівні яких були збільшені в гонадній жировій тканині, пухлинній тканині та плазмі крові мишей з МС порівняно з контрольними тваринами. *Ex vivo* на клінічному матеріалі підтверджено прогностичне значення мікроРНК-221-3р, -27a-3р, -34a-5р і -146a-5р у пацієнтів з РПЗ [59].

Таким чином, постійно зростаюча кількість даних, що доводять ключову роль мікроРНК у прогресуванні злоякісних новоутворень підтверджують доцільність їх використання для оцінки агресивності перебігу пухлинного процесу в тому числі за наявності МС.

РЕЗЮМЕ

Аналіз сучасної іноземної та вітчизняної літератури свідчить про те, що РПЗ, який виникає у 70% чоловіків старших 60 років, є однією з найбільш актуальних проблем сучасної онкології та урології, що підтверджує постійне зростання показників захворюваності та смертності. Пацієнти з РПЗ відносяться до особливої категорії хворих у зв'язку з наявністю ряду супутніх патологічних процесів, метаболічних порушень та вікових захворювань, а саме ожиріння, дисліпідемій, порушень вуглеводного та жирового обміну, гіпертонічної хвороби, які разом формують кластер патологічних процесів, що найменується МС. Встановлено, що МС, асоційований з віком хворих, здатний провокувати злоякісну трансформацію клітин передміхурової залози та стимулювати прогресію пухлинного процесу. Разом з тим, детально роль МС у процесах маніфестації РПЗ остаточно не вивчена.

Відомо, що OPN та ON, які є білками кісткового матриксу, здатні стимулювати ремодулювання кісткової тканини, тим самим, сприяти розвитку КМ у хворих на РПЗ. В той же час, стимуляція проліферації та активація апоптозу на епігенетичному рівні забезпечує адаптацію злоякісно-трансформованих клітин РПЗ до впливу терапевтичних агентів та розвитку резистентності до медикаментозної терапії. Ці процеси, поряд із порушенням гомеостазом основних метаболічних ланок організму, сприяють подальшому поширенню клітин від метастатичних вогнищ, що призводить до каскаду незворотніх процесів із порушенням функцій життєво важливих органів і систем організму. Всі вище описані процеси онкогенезу знижують якість життя хворих із розвитком загальної втоми та виснаження, патологічних переломів кісток, інвалідизації хворих та зниження тривалості життя пацієнтів. З огляду на все вище сказане, актуальним є пошук прогностичних маркерів розвитку КМ РПЗ, що сприятиме індивідуалізації лікування та суттєво вплине на тривалість, а також якість життя пацієнтів. Тож, проведені дослідження клініко-лабораторних, молекулярно-біологічних, епігенетичних ознак патологічного процесу, такого як РПЗ, у пацієнтів з наявністю МС підтверджують актуальну концепцію академіків Р.Є. Кавецького та О.О. Богомольця про тісний зв'язок пухлинного процесу та організму, в якому цей процес розвивається.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу

Підбір хворих на РПЗ та формування клінічних груп здійснено у науково-клінічному відділі пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку», де проводилась діагностика, лікування та спостереження за хворими (завідувач відділення проф. Стаховський Е.О.).

Проведено ретроспективну оцінку клініко-лабораторних, рентгенологічних та радіологічних досліджень 521 пацієнтів на локально-розповсюджений РПЗ, що підлягали проведенню РПЕ. Мінімальний вік хворих становив 45 років, максимальний – 73 роки. Середній вік хворих склав – $64 \pm 8,2$ роки. Пацієнти розподілені на 2 досліджувані групи з помірним (Grade group (GG) 2 та 3) та високим ризиком (GG4 та 5) прогресії захворювання. Контрольну групу склали пацієнти GG1. Всі чоловіки, включені в дослідження, проходили стаціонарне лікування у період з 2012 - 2022 рр. на базі відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку», а також подальше спостереження, діагностику та лікування протягом часу до розвитку КМ з моменту проведення РПЕ.

Серед 521 пацієнтів прогресію протягом часу виділено когорту з 83 пацієнтів на РПЗ II-IV стадії помірного та високого ризику прогресії захворювання, що знаходились на лікуванні у ДНП «Національний інститут раку» в період 2017-2022 рр. Середній вік яких становив $69,34 \pm 6,25$ роки (з індивідуальними коливаннями від 55 до 84 років). Пацієнтам, що приймали участь у дослідженні проведені стандартні загально-клінічні обстеження. Співвідношення наявності та відсутності МС склало: 42 та 41 відповідно. За період спостереження за хворими відмічено прогресію захворювання з

розвитком КМ у 44 та відсутність прогресії у 39 пацієнтів. Після отримання добровільної згоди на проведення дослідження у 83 хворих на РПЗ проведено забір зразків сироватки крові з метою подальшого дослідження експресії мікроРНК-29b та -181a методом ПЛР у реальному часі. Після проведення РПЕ у даної когорти пацієнтів проведено забір патогістологічного матеріалу з метою визначення рівнів експресії матрицелюлярних білків OPN та ON імуногістохімічним методом.

Обстеження та лікування пацієнтів (ретроспективної та проспективної груп) проводилось згідно стандартів діагностики та лікування хворих на РПЗ (наказ Міністерства охорони здоров'я України №751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.). Хворі, які не отримали лікування в повному обсязі, не включались до проведення досліджень.

З метою стадіювання пацієнтів проводилося комплексне обстеження в наступному обсязі: МРТ малого тазу з контрастним підсиленням, спіральна КТ органів грудної та черевної порожнини з контрастним підсиленням, остеосцинтиграфія, мультифокальну біопсія передміхурової залози, післяопераційна морфологічна оцінка матеріалу (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл методів обстежень в учасників дослідження

Методи обстеження хворих	Кількість хворих	МС -	МС +
Загально-клінічні обстеження	521	390	130
Статистичні методи	521	390	130
Імуногістохімічні методи визначення експресії OPN та ON у патогістологічному матеріалі хворих після проведеної РПЕ	83	41	42
Визначення експресії мікроРНК-29b та -181	83	41	42

у сироватці крові хворих методом ПЛР			
---	--	--	--

2.2. Методи обстеження хворих

2.2.1. Збір анамнезу та основних клінічних даних у хворих на РПЗ

З метою збору клініко-анамнестичних даних використано стандартний протокол опитування хворих згідно норм форми 029-О (стаціонарна історія хвороби), в яку входять наступні дані: паспортні дані, анамнез життя, генетичний анамнез, перенесені хвороби та їх лікування, вплив побутових та професійних шкідливостей, анамнез розвитку онкологічного захворювання, дані результатів клінічних досліджень та використані методи лікування. В середньому опитування пацієнта тривало близько 30 хвилин.

2.2.2. Методи оцінки загального стану хворих на РПЗ

За для визначення соматичного стану пацієнтів на РПЗ визначався зріст хворих за допомогою зростоміра ЗР-02. Вимірювали ваги хворих за допомогою медичних вагів ВМ-15.2. Об'єм талії пацієнтів вимірювали в см. На основі даних показників зросту та ваги хворих, визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$IMT = \frac{m}{h^2};$$

де m – маса тіла, в кілограмах (кг), h – на показник зросту людини, в метрах.

Показники відповідності ІМТ продемонстровані в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Показники індекса маси тіла в нормі та при наявності ожиріння

Показники	Індекс маси тіла, кг/м ²
Показник норми	8,5 – 24,9
Надлишкова маса тіла	25,0 – 29,9
Ожиріння I ступеня	30,0 – 34,9
Ожиріння II ступеня	35,0 – 39,9

Ожиріння III ступеня	$\leq 39,9$
----------------------	-------------

2.2.3. Методи визначення показників ліпідного та ліпопротеїдного профілю сироватки крові у хворих на РПЗ

Для визначення рівня основних біохімічних показників сироватки крові отримували кров з ліктьової вени натщесерце (забір крові за 12-14 годин після останнього прийому їжі). За допомогою глюкозооксидазного методу визначався рівень глюкози у сироватці крові хворих. В основі цієї реакції лежить окислення глюкози в присутності ферменту глюкозооксидази з продукцією (утворенням) перекису водню, який в присутності пероксидази окислює ортотолідин із утворенням забарвлених продуктів; розрахунок концентрації глюкози в сироватці крові проводиться фотометрично, порівнюючи інтенсивність забарвлення з графіком калібрування. Нормальні показники рівня глюкози крові для людей становить: 3,7 – 5,5 ммоль/л.

Діагностика порушень ліпідного обміну (дисліпідемія) включала в себе визначення показників ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ. Нормальні показники у людей продемонстровані у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристика біохімічних показників ліпопротеїдного профілю у сироватці крові здорових людей

Ліпопротеїди	Вміст ліпопротеїдів			Функція
	Тригліцериди	Холестерин	Білок	
ЛПВЩ	5%	22%	40%	Антиатерогенні властивості
ЛПНЩ	6%	50%	22%	Транспортна форма холестерину
ЛПДНЩ	55%	19%	8%	Транспортна форма ендогенних тригліцеридів та холестерину

Дослідження показників ліпідного обміну наведених вище, зумовлено тим, що холестерин є основним ліпідом крові, що надходить в організм з їжею та синтезується гепатоцитами. Потрапляючи в кров'яний пул, він зв'язується з білками, утворюючи комплекси ліпопротеїдів різної щільності із різними властивостями та функціями: ЛПВЩ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ (Табл. 2.3).

Водночас, лабораторні можливості визначення показників ліпідного обміну дають нам змогу визначати ці показники в різних концентраціях у сироватці крові, референтні значення наведені в табл. 2.4.

Дослідження показників ліпідного обміну проводилося за допомогою ферментативного методу та стандартних діагностичних наборів виробництва «Dia System Int.» (Німеччина). В основі ферментативного методу лежить специфічна взаємодія двох типів ферментів - естерази та оксидази - зі своїм субстратом. Дослідження проведено за допомогою біохімічного аналізатора – RT 1904-6 С фірми Rayto виробництва КНР.

Таблиці 2.4

Референтні показники ліпідного обміну у здорових людей

Показники	Референтні показники	Одиниці виміру
Загальний холестерин	3,1 – 6,2	ммоль/л
Тригліцериди	< 1,7	ммоль/л
ЛПВЩ	> 1,7	ммоль/л
ЛПНЩ	< 3,37	ммоль/л
ЛПДНЩ	0,08 – 0,42	ммоль/л

Біохімічні дослідження, які включали в себе визначення концентрації глюкози крові та показників ліпідного обміну, проводили в біохімічній лабораторії ДНП «Національний інститут раку».

2.2.4. Метод патогістологічного дослідження РПЗ

Операційний матеріал РПЗ фіксували впродовж однієї доби при кімнатній температурі в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну (40% формалін – 100 мл, однозаміщений фосфат натрію (моногідрат) – 4 г, двохзаміщений фосфат натрію (безводний) – 6,5 г). Потім промивали його у проточній воді протягом 1 години. Надалі матеріал поступово зневоднювали у розчинах етилового спирту висхідної концентрації (50%, 70%, 80%,) та у 2 порціях 96% етанолу (використовували замість абсолютного спирту) і піддавали целоїдин-парафіновій гістологічній проводці з наступною заливкою в парафінові блоки з додаванням 5% натурального воску.

За допомогою ротаційного мікротома AMR 400 (Amos Scientific, Австралія) виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм, які розміщували на хімічно чистих предметних скельцях. Перед фарбуванням тканин проводили депарафінізацію зрізів, витримуючи їх протягом 20 хв у 2 порціях ксилолу, потім стільки ж часу у 96 % етиловому спирті. Фарбування проводили, наносячи на зрізи гематоксилін 7211 (Thermo Scientific, США). Через 5 хв надлишок гематоксиліну видаляли, а скельця зі зрізами залишали у проточній воді до набуття тканиною характерного темно-синього забарвлення. Зрізи тканини дофарбовували в спиртовому розчині еозину-ґ (Thermo Scientific, США) протягом 1с з подальшою інкубацією скелець в розчині етанол-еозин (1:1) та етиловому спирті по 10 хв, відповідно. Після цього скельця витримували у ксилолі до посвітління тканинних зразків та заключали в пластичне середовище Cytoseal 60 (Thermo Scientific, США).

2.2.5. Дослідження експресії молекулярних маркерів у пухлинній тканині хворих імуногістохімічним методом

Для імуногістохімічного дослідження експресії молекулярних маркерів в пухлинних клітинах використали стандартний пероксидазний метод на

гістологічних зрізах, виготовлених з парафінових блоків пухлин після їх фіксації у 10% розчині нейтрального формаліну.

Першим етапом імуногістохімічної реакції була депарафінізація гістологічних зрізів. Для цього скельця з гістологічними зрізами занурювали в орто-ксілол на 20 хв з наступною обробкою 96° етанолом протягом 20 хв та подальшим промиванням у двох порціях дистильованої води по 3 хв. Демаскування антигенів проводили шляхом обробки зрізів у цитратному буфері pH 6,0 (Master Diagnostica, Іспанія) у водяній бані (Biosan WB-4MS, Латвія) протягом 20 хв з подальшим з охолодженням при кімнатній температурі.

Наступні етапи імуногістохімічної реакції були такими:

1. Охолоджували препарати при кімнатній температурі до +25°C, двічі промивали у трьох порціях дистильованої води по 2 хв.
2. Проводили блокування ендогенної пероксидази у Hydrogen Peroxidase Block протягом 10 хв при кімнатній температурі, двічі промивали у різних порціях дистильованої води по 2 хв і тричі у різних порціях фосфатного буферу (PBS) pH 7,4 по 5 хв.
3. Надлишок буферу обережно, не торкаючись зрізу і не допускаючи висихання останнього, забирали з двох боків клаптиками фільтрувального паперу і розташовували у вологій камері, де виконували всі наступні процедури.
4. Блокування неспецифічних білків (для запобігання неспецифічного забарвлення) здійснювали шляхом інкубації зрізів у присутності Ultra V Block протягом 5 хв при кімнатній температурі.
5. У пухлинній тканині досліджували експресію молекулярних маркерів шляхом застосовування відповідних моноклональних антитіл (Табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Моноклональні антитіла, які були використані для проведення імуногістохімічних досліджень

Молекулярний маркер	Клон	Розведення	Фірма - виробник
Остеопонтин	7C5H12	1:100	AbCam, Великобританія
Остеонектин	ON1-1	1:50	Thermo Scientific, США

Інкубацію в оптимальному розведенні моноклональних антитіл проводили впродовж однієї години, після чого зрізи відмивали 3 рази у PBS (Master Diagnostica, Іспанія). Для візуалізації білка застосовували систему Ultra Vision LP Detection System (кон'юговані вторинні антитіла anti-Mouse з полімерним ланцюгом декстринової молекули) фірми Thermo Scientific (США), яку наносили і залишали на зрізі при кімнатній температурі протягом 30 хв. Візуалізацію реакцій здійснювали за допомогою хромогену – 3,3'-діамінобензидину тетрахлориду, продукт реакції якого має коричневий колір. Ядра клітин дофарбовували гематоксиліном Маєра (Thermo Scientific, США).

Для перевірки специфічності взаємодії антитіл кожного разу при проведенні дослідження ставили контрольні реакції. За негативний контроль брали зрізи відповідної пухлинної тканини, на які не наносили моноклональні антитіла.

2.2.6. Метод оцінки результатів імуногістохімічного дослідження РПЗ

Аналіз результатів проводили шляхом підрахунку імунопозитивних клітин (коричневе забарвлення цитоплазми та/або ядер) за допомогою світлового мікроскопу PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина), використовуючи збільшення x100-400. Для кількісної оцінки експресії досліджених маркерів при імуногістохімічних дослідженнях використовували метод H-Score за формулою:

$$S = N_0 (\%) + 1 \times N_1 (\%) + 2 \times N_2 (\%) + 3 \times N_3 (\%),$$

де S – показник «H-Score», N_0 – кількість клітин з відсутньою експресією, N_1 , N_2 та N_3 – з низькою, середньою та високою експресією, відповідно. Кінцевий результат підрахунку виражали у балах: від 1 до 100 балів –

низький, від 101 до 200 балів – середній, від 201 до 300 балів — високий рівень експресії.

2.2.7. Виділення загальної РНК із клінічного матеріалу

Для дослідження експресії мікроРНК на клінічному матеріалі хворих (сироватка крові) було застосовано метод ПЛР у реальному часі [60].

Тотальну РНК із сироватки крові виділяли за допомогою комерційного набору «NucleoSpin RNA» (MACHEREY-NAGEL, Німеччина) за протоколом виробника. Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі “NanoDrop2000c Spectrophotometer” (ThermoScientific, США).

Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі “NanoDrop 2000c Spectrophotometer” (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали, використовуючи співвідношення величин оптичного поглинання при довжині хвиль 260 та 280 нм. РНК розчиняли у трис-ЕДТА буфері та до проведення ПЛР зберігали при $t-20^{\circ}\text{C}$.

2.2.8. Зворотньо-транскрипційна ПЛР у реальному часі

Для аналізу показників мікроРНК для зворотньої транскрипції використовували готовий набір «TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems, США) згідно інструкцій виробника, із застосуванням набору специфічного до досліджуваних мікроРНК праймерів (Табл. 2.6.).

Згідно послідовностей Stem-loop праймера, для ПЛР в реальному часі було використано стандартний reverse праймер 5' - GTGCAGGGTCCGAGGT – 3', а також forward праймери для усіх досліджуваних мікроРНК Табл. 2.7. В якості ендogenous контролю для об'єктивізації показників експресії використовували мікроРНК RNU48, оскільки для неї показана мінімальна дисперсія в періоди порогового циклу

(Ct) порівняно з іншими ендегенними контролями. Дана мікроРНК є однією з валідованих house-keeping малих РНК для досліджень на пухлинному матеріалі людини як *in vitro*, так і *ex vivo* [61].

Послідовності праймерів мікроРНК RNU48 взяті з ресурсу www.ncbi.nlm.nih.gov; праймер для синтезу кДНК: 5'- CTCTGACC – 3', Forward 5' - AGTGATGATGACCCCAGGTAAC TC - 3', Reverse 5' - CTGCGGTGATGGCATCAG - 3'.

Таблиця 2.6

Послідовності праймерів для визначення експресії мікроРНК

мікроРНК ID	Stem-loop праймер для синтезу кДНК	Forward праймер
hsa-mir-29b-2-5p	5' – GTTGGCTCT GGTGCAGGGT CCGAGGTATTC GCACCAGAGCCAAC CTAAGC– 3'	5' GTTGGTAGC ACCATTTGAAA TC–3'
hsa-mir-181a-5p	5' – GTTGGCTCT GGTGCAGGGT CCGAGGTATTC GCACCAGAGCCAAC ACTCAC – 3'	5' GGAACATTC AACGCTGTCTG – 3'

Послідовності праймерів, для зворотно-транскрипційної ПЛР (ЗТ-ПЛР) та ПЛР в реальному часі були визначені за допомогою ресурсу <http://genomics.dote.hu:8080/мікроРНКnadesigntool/> та синтезовані компанією Metabion, Німеччина. ЗТ-ПЛР проводили в ампліфікаторі «Терцик» («ДНК- технологія», Росія).

ПЛР у реальному часі для визначення рівнів мРНК та мікроРНК проводили за заданими умовами (Табл. 2.7-2.8).

Таблиця 2.7

Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість на 20 мкл реакційної суміші
2x-універсальна суміш LUNA [®] qPCR Master Mix (2X), New England Biolabs, Inc., США	10,00
Вода, очищена від нуклеаз	4,00
20x суміш forward та reverse праймерів для мікроРНК	1,00
кДНК	5,00
Всього	20,00

Таблиця 2.8

Умови проведення ПЛР (кількість зразка – 20 мкл)

Крок	Активация полімерази	Полімеразна ланцюгова реакція	
	HOLD	Цикл (40 циклів)	
		Денатурація	Подовження ланцюга
Час	10 хв	15 с	60 с
Температура (°C)	95	95	60

Відносна експресія досліджуваних мікроРНК була визначена порівняльним СТ методом. ПЛР в реальному часі проводили на приладі QuantStudio 5 Dx Real-Time PCR System (ThermoScientific, USA). Різницю фолду (Fold change, fold difference) між експресією досліджуваних

мікроРНК обчислювали за формулами $2^{-\Delta Ct}$ (далі – у.о.). Похибки для розрахунків різниці фолду показують діапазон значень ΔCt , оснований на включенні стандартного відхилення в ці значення [62].

2.2.9. Методи статистичної обробки одержаних результатів

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми GraphPad Prism v.8.0 (GraphPad Software Inc., USA) з урахуванням характеру розподілу отриманих даних. Порівняння достовірності відмінностей середніх величин проводили з використанням t-критерію Стюдента (при параметричному розподілі) або U-критерію Манн — Уїтні (за непараметричного розподілу). Аналіз кореляційних зв'язків між ознаками проводили з використанням коефіцієнтів Пірсона та Спірмена. Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна помилка середнього або у вигляді процентного співвідношення для відносних величин. Вживаність хворих аналізували за методом Каплана-Мейєра, достовірність між кривими – з використанням логарифмічного рангового тесту. Критичний рівень статистичної значимості приймали рівним 0,05.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З РПЗ ТА РОЗВИТКОМ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ ПРИ НАЯВНОСТІ ТА ВІДСУТНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Одним із факторів, що впливає на прискорення метаболічної активності та проліферації пухлинних клітин РПЗ є порушення ліпідного обміну, складовою якого є розвиток метаболічного синдрому. МС утворює кластер метаболічних дисрегуляцій, включаючи резистентність до інсуліну, дисліпідемію, центральне ожиріння та артеріальну гіпертензію. Патофізіологічні механізми впливу МС на формування агресивного потенціалу РПЗ охоплюють кілька складних процесів, а саме резистентність до інсуліну, хронічне запалення, гормональну активацію та порушення метаболізму кісткової тканини.

Метою цього фрагменту роботи було визначення особливостей впливу МС на агресивність перебігу РПЗ та його подальшу прогресію.

3.1. Порівняльний аналіз клінічних даних у хворих на РПЗ з наявністю та відсутністю КМ

У даному фрагменті роботи проведено ретроспективну оцінку клініко-лабораторних, рентгенологічних та радіологічних досліджень 521 пацієнтів на локалізований РПЗ, що підлягали проведенню РПЕ. Пацієнти розподілені на 2 досліджувані групи з помірним (GG2 та 3) та високим ризиком (GG4 та 5) прогресії захворювання. Контрольну групу склали пацієнти із низьким ризиком прогресії РПЗ (GG1). Наявність МС відмічено у 130 (24,9 %), тоді як

його відсутність встановлено у 391 (75,1 %) хворих. Клінічна характеристика хворих представлена на рис. 3.1.

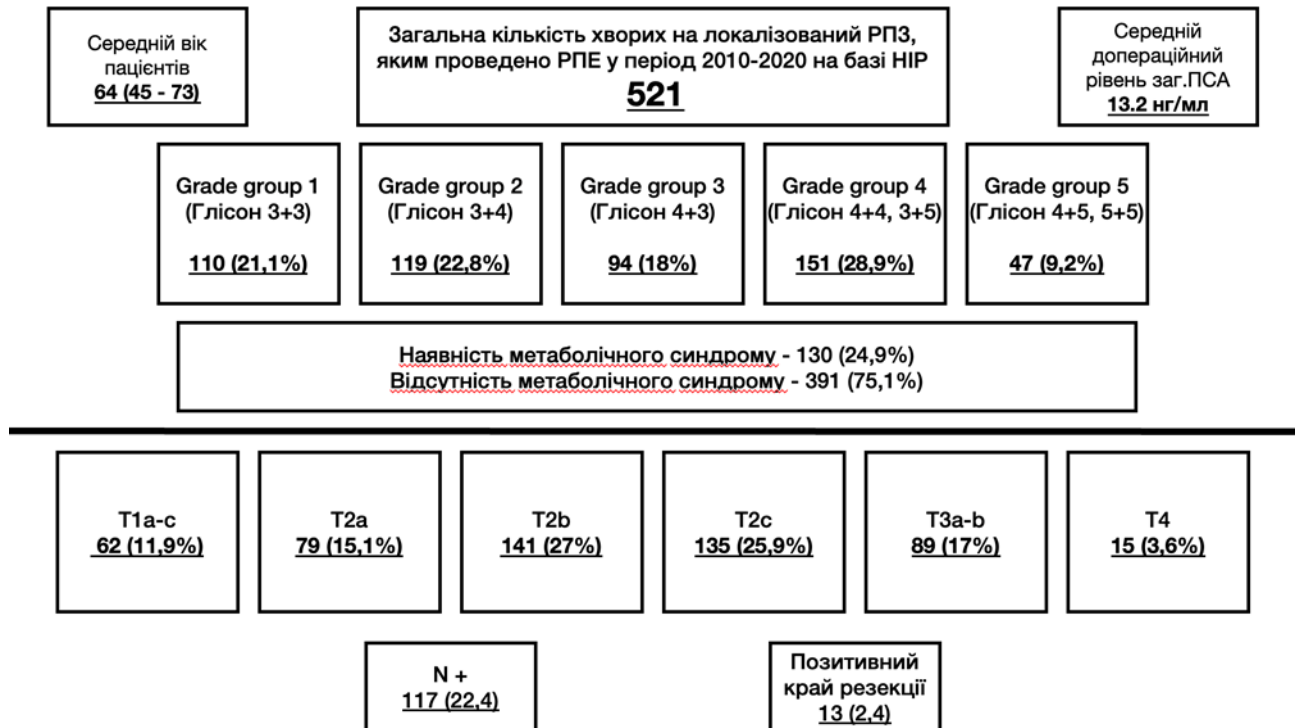


Рис. 3.1. Клінічна характеристика пацієнтів на локалізований РПЗ, що прийняли участь у дослідженні

Єдиним стандартизованим сироватковим маркером розвитку та прогресії РПЗ на даний момент є рівень загального ПСА. Саме визначення ініціальних показників у пацієнтів на локалізований РПЗ є важливим критерієм у виборі тактики лікування хворих та прогнозування перебігу захворювання. Проведений нами аналіз ініціальних рівнів загального ПСА перед РПЕ залежно від суми балів за Глісоном та клініко-рентгенологічної картини перебігу захворювання встановив середні показниками цього маркеру у пацієнтів на локалізований РПЗ групи GG 2 та 3, а також групи GG 4 та 5 без розвитку КМ становили 10,6 нг/мл та 21,6 нг/мл відповідно. Поряд з цим аналогічні показники загального ПСА у хворих груп GG 2 і 3 та GG 4 і 5 у яких встановлено розвиток КМ становили 19,8 нг/мл та 25,7 нг/мл, відповідно (Табл 3.1).

Рівні ПСА у сироватці крові хворих на РПЗ залежно від групи GG та розвитку кісткових метастазів, (n = 411)

Розподіл пацієнтів на згідно Grade group	Наявність або відсутність розвитку кісткових метастазів	Середній ініціальний рівень загального ПСА, нг/мл
GG2 та 3	-	10,6
GG2 та 3	+	19,8
GG4 та 5	-	21,6
GG4 та 5	+	25,7

Одним із найважливіших показників діагностики та лікування хворих на РПЗ є оцінка часу до розвитку біохімічного рецидиву, а також віддалених метастазів. У нашому дослідженні проведено оцінку часу до розвитку КМ у групах середнього та високого ризику на основі даних рентгенологічних та радіологічних методів обстеження хворих. Встановлено, що медіана часу до розвитку КМ у пацієнтів з GG 2 та 3 становила 26 місяців, тоді як у хворих групи високого ризику (GG 4 та 5) - 16 місяців (Рис. 3.2). Отримані дані підтверджують необхідність оцінювати прогностичні критерії та маркери, проводячи їх кореляцію із сумою балів за Глісоном та прогностичними групами хворих на РПЗ, на основі рівня загального ПСА, рентгенологічних та радіологічних результатів обстежень.

Варто зазначити, що у всіх пацієнтів (100%) із МС спостерігалась прогресія захворювання (GG 2-5) у вигляді розвитку біохімічного рецидиву та/або КМ. В той же час у пацієнтів без МС прогресію пухлинного процесу встановлено у 24,2% пацієнтів. Детальні результати представлені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл хворих груп МС + та МС – відповідно до розвитку біохімічного рецидиву та/або віддалених Mts

Групи пацієнтів	n, (%)	Пацієнти із наявним МС, n= 130 (24,9%)			Пацієнти із відсутнім МС, n= 391 (75,1%)		
		Mts у кістки скелету	Біохімічний рец. без Mts	Відсутність рецидиву	Mts у кістки скелету	Біохімічний рец. без Mts	Відсутність рецидиву
I група Пацієнти із РПЗ - GG 2-3	213 (40,8)	13 (6,1 %)	54 (25,3 %)	0 (0%)	6 (2,9 %)	41 (19,2 %)	99 (46,5 %)
II група Пацієнти із РПЗ – GG 4-5	198 (38,1)	15 (7,5 %)	61 (30,8 %)	0 (0%)	10 (5,1 %)	46 (23,2 %)	66 (33,4 %)
Контрольна група Пацієнти із РПЗ - GG 1	110 (21,1)	0 (0%)	0 (0%)	31 (28,2%)	0 (0%)	0 (0%)	79 (71,8%)

$p < 0,05$

У пацієнтів контрольної групи із GG 1 не констатовано прогресію або розвиток біохімічного рецидиву після РПЕ у всіх 110 пацієнтів (100%), що приймали участь у дослідженні. Встановлено достовірно вищі показник ЛФ у хворих на РПЗ наявністю розвитком КМ порівняно із когортою пацієнтів у яких КМ не розвивались. Продемонстровано відсутність зв'язку між рівнем ПСА та ЛФ (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Зв'язок між різними рівнями загального ПСА, рівнями ЛФ та КМ

Рівень загального ПСА, нг/мл	Прогресія РПЗ	Лужна фосфатаза	P value
<20	КМ +	345,0 ± 109,9	0,01
<20	КМ -	169,4 ± 61,3	
20-50	КМ +	322,0 ± 146,2	0,01
20-50	КМ -	181,3 ± 75,1	

Окремо, згідно аналізу літературних даних та з огляду на досвід лікування пацієнтів у клініці НІР, проведено оцінку 3 основних лабораторних показників сироватки крові при розвитку прогресії РПЗ із розвитком КМ. ЛФ, рівень кальцію та гемоглобіну є чутливими лабораторними маркерами розвитку КМ у пацієнтів з радіологічно-підтвердженими КМ в порівнянні з пацієнтами без наявних КМ. Результати оцінки рівня ЛФ, кальцію та гемоглобіну викладено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Рівні основних клініко-лабораторних показників при розвитку КМ

Показники	Наявні кісткові метастази	Відсутні кісткові метастази	P value
ЛФ, Од/л	239,18 ± 390,1	83,45 ± 41,23	0,027
Кальцій, ммоль/л	2,57 ± 0,78	2,12 ± 0,14	0,011
Гемоглобін, г/л	92,11 ± 17,31	121,44 ± 20,7	<0,001

Отже, одним із найважливіших факторів, що впливають на зміну клінічного підходу до терапії РПЗ, є наявність або відсутність метастазів. Згідно даних цього дослідження у пацієнтів з GG 2 та 3 медіана часу до розвитку КМ становила 26 місяців, тоді як у хворих із GG 4 та 5 - 16 місяців. Коли КМ РПЗ клінічно або рентгенологічно маніфестують, тривалість та якість життя хворих критично знижується, тому рання діагностика та прогнозування розвитку КМ важлива для оптимізації лікування захворювання або початку превентивного лікування хворих, що впливає на

покращення тривалості життя пацієнтів. Раннє виявлення КМ може допомогти прийняти вірне клінічне рішення та залежить від лабораторної, рентгенологічної, клінічної оцінки та оцінки симптомів пацієнта. RADAR Group рекомендує стратегії раннього виявлення метастазів у пацієнтів з РПЗ, найбільш чутливими методами лабораторної діагностики КМ є рівень ЛФ, кальцію, поєднання показників гемоглобіну та ЛФ. Окремо варто відмітити, що співвідношення ЛФ та загального ПСА є ефективним інструментом для прогнозування можливості метастатичного ураження кісток, що підтверджено у нашому дослідженні. Разом з тим ці показники можуть бути використані лише у пацієнтів із високим ризиком прогресії захворювання (висока сума балів за Глісоном, рівень загального ПСА вище 20 нг/мл), коли клінічно незначимі мікрометастази вже заповнили метастатичні ніші кісткової тканини та продукують ПСА і стимулюють продукцію ЛФ, кальцію, а також шляхом активації паранеопластичних явищ знижують рівень гемоглобіну у сироватці крові. Вище згадані методи діагностики, а також дані нашого дослідження, свідчать про високий рівень діагностичної цінності розглянутих маркерів. Зауважимо, що при наявних КМ очікувана тривалість життя пацієнтів протягом 1 року не перевищує у 47,4% хворих. Одним із клінічних факторів, що впливає на агресивність перебігу РПЗ з раннім розвитком КМ є МС. На 8% збільшується шанс розвитку КМ РПЗ у пацієнтів GG 2-3 та на 12,2% у пацієнтів із GG 4-5.

Рентгенологічні та радіологічні методи є «золотим стандартом» діагностики КМ, але остеосцинтиграфія, КТ, МРТ усього тіла, PSMA-ПЕТ КТ, Na-F ПЕТ КТ є чутливими та високоспецифічними методами які також використовуються із цією метою. Разом з тим ці методи не застосовуються для прогнозування розвитку КМ РПЗ на етапі вибору менеджменту хворого на локалізований РПЗ. З огляду на проаналізовані і досліджені методи діагностики КМ РПЗ вище, можна стверджувати, що єдиного якісного та високочутливого методу прогнозування КМ РПЗ не існує. Саме тому пошук та селекція методів молекулярно-біологічної діагностики КМ у хворих на

локалізований РПЗ має враховувати патофізіологічні механізми розвитку злоякісних новоутворень передміхурової залози та їх метастазування.

3.2. Оцінка впливу МС на прогресію РПЗ з розвитком КМ

Згідно зі стандартами лікування ризик прогресії локалізованого РПЗ, після проведеного радикального оперативного втручання, оцінюється за такими показниками як: рівень загального ПСА, пухлинне стадіювання, ступінь агресивності за Глісоном та статус хірургічних країв після РПЕ. Дані показники розцінюються як клінічні предиктори розвитку рецидиву РПЗ метастатичного та неметастатичного генезу.

Однією із причин розвитку біохімічного рецидиву та метастазів у кістки скелету РПЗ є порушення метаболічного статусу організму на клітинному та організмовому рівнях, що може бути пов'язане із ожирінням, порушенням ліпідного обміну, ішемічною хворобою серця та/або гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом. Сукупність даних патологічних ознак визначає наявність у пацієнта МС або синдрому інсулінової резистентності, який вперше описано G.M. Reaven у 1988 році, як «Syndrome X».

Згідно даних літератури, внаслідок розвитку МС може відбуватися прискорення ліпогенезу та стероїдогенезу, а також активація системи RANK/RANKL/OPG, що в результаті призводить до зростання ризику розвитку біохімічного рецидиву РПЗ та КМ у хворих після проведення РПЕ. Тим не менше, інформація з цього питання залишається досить суперечливою, що вказує на необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Даний фрагмент роботи виконаний на клінічному матеріалі 81 хворого на локальний РПЗ II-III стадії (GG 2-5). Середній вік пацієнтів становив $61,3 \pm 5,4$ р.. Пацієнтів було розподілено на 3 групи: 1 група – хворі із середнім ризиком прогресії РПЗ (GG 2-3); 2 група – хворі із високим ризиком прогресії РПЗ (GG 4-5). Зауважимо, що групи пацієнтів були додатково розділені на підгрупи залежно від відсутності та наявності МС.

Загально-клінічна характеристика обстежених хворих, а також клінічні та морфологічні особливості новоутворень передміхурової залози представлено в табл. 3.5. Серед хворих на локалізований РПЗ GG 2-3 визначено у 37,7% випадків, а GG 4-5 – у 38,6%. Негативні хірургічні краї резекції після РПЕ в визначались в усіх групах пацієнтів.

Таблиця 3.5

Загальна клініко-морфологічна характеристика відібраних пацієнтів

Показники	Кількість хворих	
	п	%
Загальна кількість хворих	106	100,0
Хворі на РПЗ	81	76,4
GG 2-3	40	37,7
GG 4-5	41	38,6

Як відомо, у пацієнтів із МС поєднується центральне ожиріння, цукровий діабет, порушення ліпідного обміну та артеріальна гіпертензія. У нашій роботі наявність МС було встановлено на основі критеріїв «Adult Treatment Panel III». Згідно цієї системи обов'язковим показником МС є центральне ожиріння (ОТ у чоловіків > 90 см) у поєднанні, як мінімум двома з таких 4 чинників: підвищення ТГ >1,7 ммоль/л або специфічним лікуванням дисліпідемії; зниженням ЛПВЩ <1,29 ммоль/л або специфічним лікуванням; підвищенням АТ: систолічного > 139 мм.рт.ст. та/або діастолічного >89 мм.рт.ст., або проведення антигіпертензивної терапії; підвищення рівня глюкози натще серце > 5,6 ммоль/л або раніше виявленим цукровим діабетом 2-го типу. Окрім загальних клінічних даних які нами використовувалися було також визначено частоту ознак за Кетле (ІМТ, кг/м²): ІМТ ≤16 — дефіцит

маси тіла, 16,0–18,5 — недостатня, 18,5–24,9 — нормальна, 25,0–30,0 — надлишкова маса тіла (передожиріння), 30,0–35,0 — ожиріння I ступеня, 35,0–40,0 — ожиріння II ступеня, ≥ 40 — ожиріння III ступеня.

Нормальна маса тіла відмічена у 41 (38,6%) хворого, тоді як у решти 65 пацієнтів (61,4%) ІМТ коливався від 25,0 до 45 $\text{кг}/\text{м}^2$ і більше, що свідчить про ожиріння I-III ступеня (Рис. 3.2). Середні клініко-лабораторні показники хворих на РПЗ залежно від наявності чи відсутності МС наведені у таблиці 3.6.

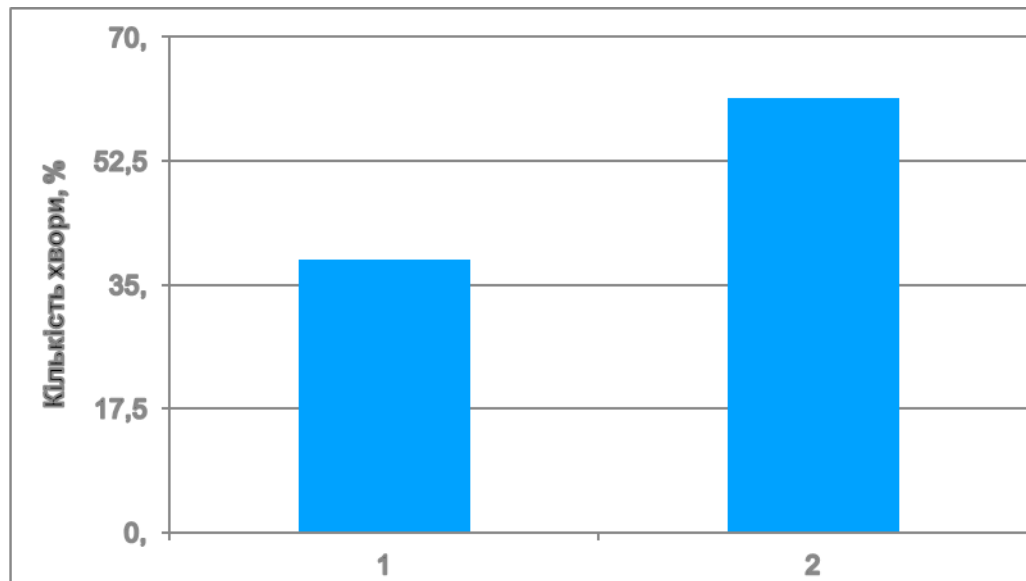


Рис. 3.2. Розподіл хворих в залежності від ІМТ

Примітки: 1 - ІМТ 18,5 - 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; 2 - ІМТ 25,0 - 45 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Таблиця 3.6

Розподіл і характеристика хворих на РПЗ згідно із критеріям МС

Пацієнти із локалізованим РПЗ	Обвід талії, см	Рівень в сироватці крові, ммоль/л			Систолічний / діастолічний АТ, мм.рт.ст.
		ТГ	ЛПВЩ	Рівень глюкози, натще- серце	

МС + (n=40)	106,2 $\pm$ 7,0	1,92 $\pm$ 0,34	1,23 $\pm$ 0,37	6,7 $\pm$ 1,59	143 $\pm$ 18 / 94 $\pm$ 7
МС – (n=41)	82,3 $\pm$ 5,3	1,39 $\pm$ 0,08	1,31 $\pm$ 0,09	4,86 $\pm$ 0,9	125 $\pm$ 13 / 74 $\pm$ 5

В рамках нашого дослідження після РПЕ або аденомектомії/ТУР-передміхурової залози проводилося активне спостереження, діагностика та лікування хворих на РПЗ протягом 5 років. Відмічено пролонгацію захворювання із розвитком кісткових Mts у 26,3% та 61,9% хворих із наявним МС I та II групи, відповідно. В той же час у пацієнтів без МС пролонгація захворювання зафіксовано у 14,2% та 45,0% відповідно (Рис. 3.3).

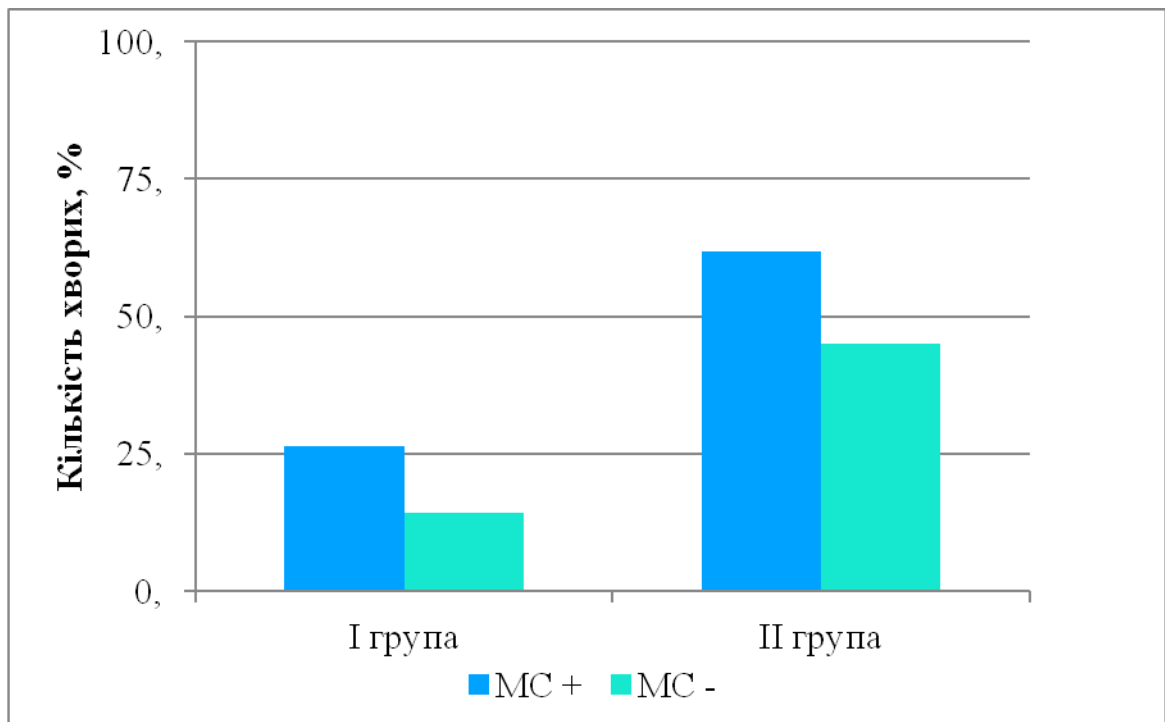


Рис.3.3 Розподіл хворих на РПЗ залежно від розвитку віддалених метастазів після РПЕ та наявності МС

Аналіз показників лабораторного обстеження пацієнтів після проведення РПЕ дозволив визначити частоту розвитку біохімічного рецидиву, про який свідчить двократне підвищення рівня ПСА $>0,2$ нг/мл у двох послідовних дослідженнях з інтервалом не менше ніж 1 раз на 6 тиж. Встановлено розвиток біохімічного рецидиву після РПЕ у 36,8% та у 38,1% хворих на РПЗ із МС I та II групи, відповідно. У цей же час у пацієнтів без МС біохімічний рецидив захворювання було встановлено у 28,5% та 55,0% випадків I група та II групи, відповідно (Рис. 3.4). Усі показники зведені у табл. 3.7.

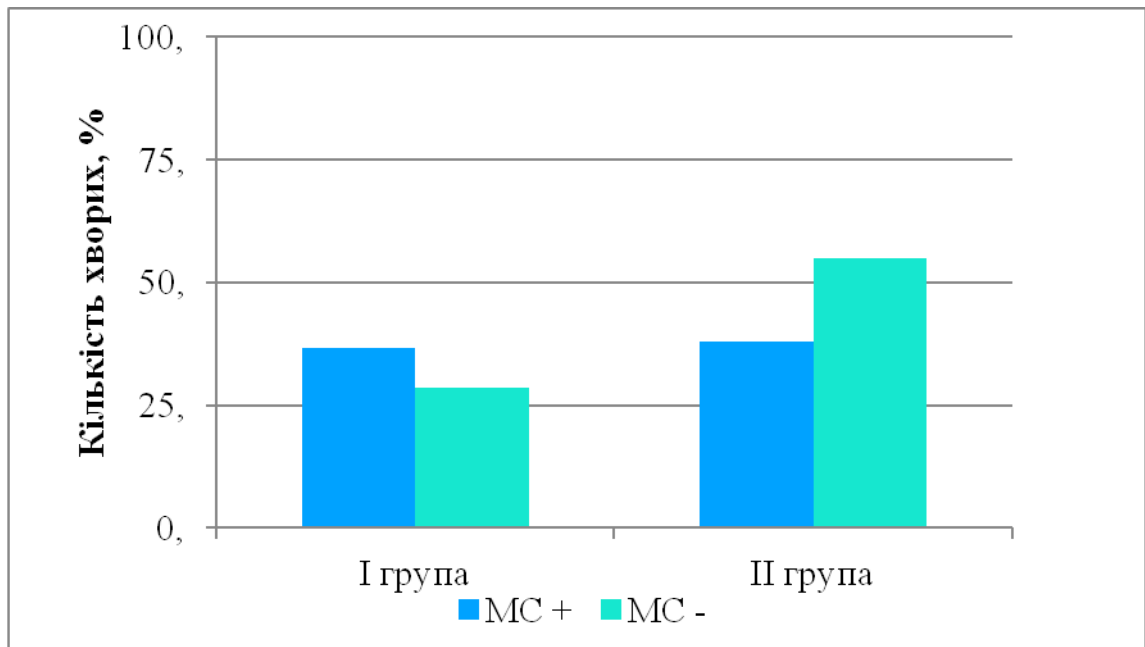


Рис.3.4 Розподіл хворих на РПЗ залежно від розвитку біохімічного рецидиву після РПЕ та наявності МС

Таблиця 3.7

Розподіл хворих груп МС + та МС – відповідно до розвитку біохімічного рецидиву та/або віддалених Mts

Групи пацієнтів	n,(%)	Пацієнти із наявним МС, n= 52 (49%)	Пацієнти із відсутнім МС, n= 54 (51%)
-----------------	-------	--	--

		Mts у кістки скелету	Біохімічний рец. без Mts	Відсутність рецидиву	Mts у кістки скелету	Біохімічний рец. без Mts	Відсутність рецидиву
I група Пацієнти із РПЗ GG 2-3	40 (37.7)	5 (26.3 %)	7 (36.8%)	9 (36.9%)	3 (14.2%)	6 (28.5%)	12 (57.3%)
II група Пацієнти із РПЗ GG 4-5	41 (38.6)	13 (61.9%)	8 (38.1%)	0 (0%)	9 (45%)	11 (55%)	0 (0%)

Окремим важливим критерієм оцінки впливу МС на прогресію РПЗ є визначення часу до настання рецидиву РПЗ після РПЕ. За даними дослідження термін до настання біохімічного рецидиву РПЗ пацієнтів 1 групи з наявністю МС становить – 31,2 міс., тоді як без МС – 33,6 міс.. Розвиток Mts у кістки скелету для 1 групи пацієнтів із наявністю МС в середньому становить 39,1 міс., тоді як у хворих на РПЗ без МС – 44.3 міс.. Пацієнти 2 групи оцінені в рамках часу до настання біохімічного рецидиву РПЗ з наявністю МС – 9.0 міс., без МС – 9.7 міс., розвиток метастазів у кістки скелету у хворих з МС сягає – 11.6 міс., без МС – 14.5 міс. Дані показники схематично зображені на рис 3.5.

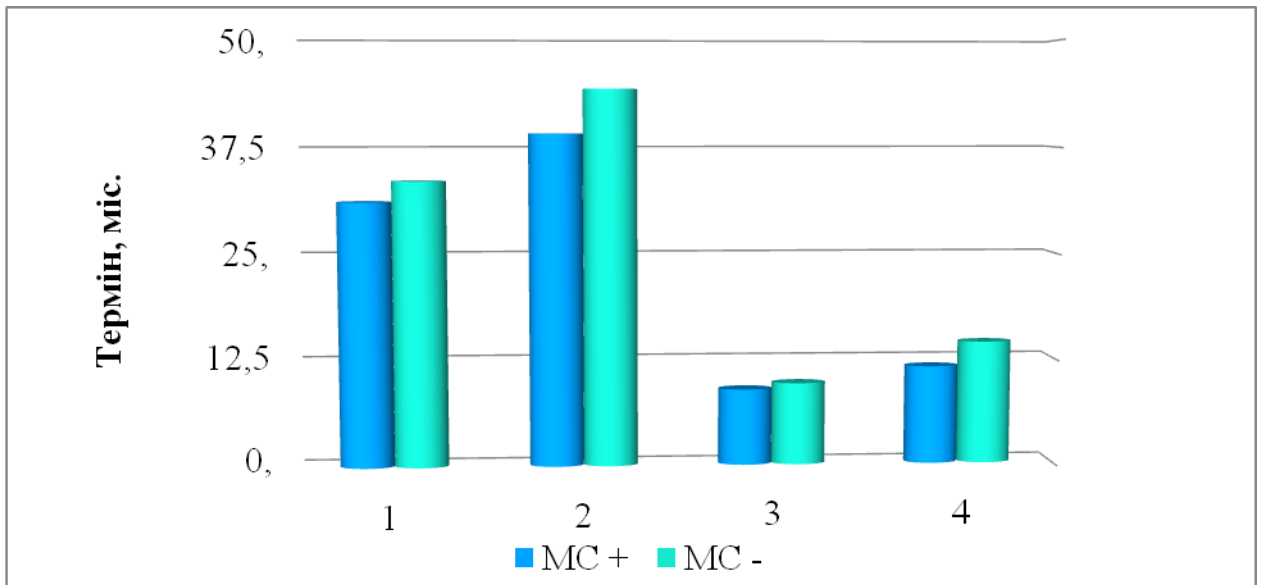


Рис.3.5. Розподіл хворих на РПЗ залежно від наявності МС за часом до настання біохімічного рецидиву та розвитку метастазів.

Примітки: 1 – I гр. – пацієнти із біохімічним рецидивом; 2 - I гр. – пацієнти із розвитком кісткових метастазів; 3 – II гр. – пацієнти із біохімічним рецидивом; 4 - II гр. – пацієнти із розвитком кісткових метастазів;

Таким чином, отримані результати підтверджують вплив МС на розвиток та прогресію кісткових метастазів РПЗ. Однак, відмічено відсутність впливу МС на розвиток біохімічного рецидиву в обох досліджуваних групах пацієнтів.

3.3. Клініко-лабораторні показники агресивного перебігу РПЗ з розвитком КМ при наявному або відсутньому МС

Даний фрагмент роботи ґрунтується на результатах ретроспективного нерандомізованого клінічного дослідження у яке було включено 79 хворих на локально-розповсюджений РПЗ серед яких у 40 осіб (50,6%) встановлено наявність МС. Всім пацієнтам проведено стандартні фізикальні, клініко-

лабораторні обстеження, морфологічні дослідження, рентгенологічне та радіологічне обстеження. До проведення РПЕ та під час візуалізації прогресії із розвитком КМ проаналізовано показники рівнів: загального ПСА, тестостерону, кальцію, ЛФ, гемоглобіну сироватки крові. Середній вік обстежених пацієнтів становив 69 (59 - 80) років.

Серед хворих на РПЗ із наявним МС були розподілені 17 (21,5%) осіб характеризувались помірним (GG 2-3), а 23 (29,1%) - високим (GG 4-5) ризиком прогресії захворювання. В той же час серед пацієнтів із РПЗ без МС 20 (25,3%) осіб було віднесено до GG 2-3, а 19 (24,1%) до GG 4-5. Середній ініціальний рівень загального ПСА у хворих на РПЗ з МС та GG 2-3 становив 16,35 нг/мл, а із GG 4-5 – 23,75 нг/мл. У пацієнтів без МС з GG 2-3 – 14 нг/мл, тоді як з GG 4-5 – 21,45 нг/мл. Згідно до категорії Т за класифікацією TNM усі пацієнти розподілені наступним чином: T1a-c - 1 (1,2%); T2a - 7 (8,8%); T2b - 10 (12,6%); T2c – 21 (26,5%); T3 a-b – 35 (44,3%); T4 – 5 (6,3%). Проведена морфологічна оцінка післяопераційного ураження видалених тазових лімфатичних вузлів: pN0 – 68 (86%), pN1 - 11 (14%).

Серед 79 учасників дослідження, після проведеної РПЕ, у 35 (44,3%) осіб діагностовано розвиток кісткових та вісцеральних метастазів. Зазначимо, що серед 35 пацієнтів із розвитком КМ наявність метаболічного синдрому зафіксовано у 27 (77,1 %) осіб. У 17 (48,5%) пацієнтів КМ поєднувались із вісцеральним метастазами, при тому, що МС виявлено у переважній більшості даної когорти хворих - 11 (64,7%) осіб. КМ у підгрупі помірного ризику (сума балів за Глісоном 7 (3+4, 4+3)) з 37 хворих у 12 (32,4%) розвинулись КМ, серед яких у 7 (18,9%) осіб визначено наявність МС.

Аналіз підгрупи з 42 хворих високого ризику (сума балів за Глісоном 8 та 9) дозволив встановити наявність КМ у 23 (54,7%) випадках, більше того у переважній більшості цих пацієнтів визначався (у 20 (47,6%) випадках).

В подальшому за доцільне вважали провести аналіз рівнів основних клініко-лабораторних маркерів прогнозу, розвитку та прогресії КМ (рівні загального ПСА, ЛФ, кальцію та гемоглобіну). Згідно даних отриманих

результатів, середні ініціальні показники загального ПСА у підгрупі хворих із помірним ризиком прогресії РПЗ (сума балів за Глісоном 7) хворих з КМ та наявним МС склали 16,35 (14,1 – 18,9) нг/мл, а за відсутності МС – 14,05 (12,7 – 18,6) нг/мл. Рівень ЛФ на момент розвитку КМ у пацієнтів з МС – 233,55 (214 – 240) Од/л, без МС – 230,85 (212 - 237) Од/л. Показники кальцію у хворих на РПЗ з МС зафіксовано на рівні 2,47 (2,41 – 2,52) ммоль/л, тоді як у пацієнтів без МС – 2,34 (2,29 – 2,41) ммоль/л. Показники гемоглобіну були нижчими у хворих з КМ та МС – 93,85 (91 - 94) г/л, при відсутньому МС – 95,45 (93 - 99) г/л.

У підгрупі високого ризику прогресії РПЗ (сума балів за Глісоном 8 та 9) з КМ та наявним МС ініціальні показники загального ПСА становили 23,75 (20 – 28,1) нг/мл, тоді як за відсутності МС рівень цього маркера становив 21,45 (19,8 – 24,4) нг/мл. Це може свідчити, що рівень загального ПСА можна розцінювати як показник агресивного диференціювання аденокарциноми та агресивного перебігу захворювання. Рівень ЛФ у пацієнтів з РПЗ у яких діагностовано КМ та наявність МС становив 244,8 (235 – 250) Од/л, а у хворих без МС – 237,4 (223 - 252) Од/л. Показники кальцію у хворих на РПЗ із МС відмічені на рівні 2,67 (2,62 – 2,75) ммоль/л, а за відсутності МС – 2,61 (2,48 – 2,69) ммоль/л. Рівні гемоглобіну були низькими у хворих з КМ та наявним МС 90,35 (86 - 99) г/л, що нижче ніж у пацієнтів без МС – 96 (90 - 102) г/л. Результати дослідження узагальнені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Клініко-лабораторна характеристика хворих

Глісон, n (%)	МС +, n (%)	МС -, n (%)	Кісткові метастази						Вісцеральні органи (легені, печінка) та кістки		Лімфатичні вузли (тазові, заочеревинні), вісцеральні органи та кістки		Відсутні метастази		Ініціальні показники		Лабораторні показники (на момент розвитку метастазів)														
			Трубчасті		Губчасті		Змішані (хребці)								Загальний ПСА (нг/мл)		Лужна фосфатаза (Ол/л)		Кальцій (ммоль/л)		Гемоглобін (г/л)										
			МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС +	МС -	МС +	МС -	МС +	МС -	МС +	МС -							
(3+4) 7	31 (39,2)	11 (13,9)	20 (25,3)	-	1	-	-	5	2	-	-	-	1	5	18	16,9	15,0	236,8	228	2,45	2,37	93,8	94,5								
(4+3) 7	6 (7,6)	6 (7,6)	-	-	1	-	-	2	1	-	-	1	-	-	2	15,8	13,1	230,3	233,7	2,49	2,31	93,9	96,4								
(4+4) 8	33 (41,8)	15 (19)	18 (22,8)	3	-	-	-	10	3	2	-	3	1	8	9	26,1	20,4	241,5	228,1	2,66	2,60	92,5	98,1								
(5+4) 9	9 (11,4)	8 (10,1)	1 (1,3)	2	-	2	-	3	-	-	1	5	3	1	1	21,41	22,5	248,1	246,7	2,69	2,63	88,2	93,9								
(5+5) 10	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Загальна кількість	79 (100)	40 (50,6)	39 (49,4)	5	2	2	0	20	6	2	1	9	5	14	30	20,05	17,75	239,18	234,1	2,57	2,47	92,1	95,7								
				35 (27 8)										44 (14 30)																	
				(44,3%)										(55,7%)																	

У обох досліджуваних групах ініціальні показники ЛФ, кальцію, гемоглобіну коливались в межах норми, тому аналіз рівнів зазначених маркерів проводився на момент наявності КМ. Результати дослідження підтверджують роль МС як одного з ключових факторів впливу на агресивний перебіг РПЗ із розвитком КМ. МС залишає відбиток на зміні діагностичних показників перебігу патологічного процесу в бік клінічно-значимого підвищення основних лабораторних та морфологічних маркерів прогресії КМ РПЗ.

Отже, як свідчать результати нашого дослідження, МС відіграє важливу роль у прогресії РПЗ сприяючи високо агресивному перебігу захворювання, порушенню процесів метаболічного гомеостазу здорових тканин, а головне - збільшенню вісцерального і кістково-метастатичного потенціалу клітин РПЗ.

3.4. Клінічні випадки

Задля підтвердження клінічної значимості отриманих результатів дослідження наводимо приклади із власної клінічної практики.

Хворий Г.А.А., 1946 року народження, амбулаторна картка №2231/20. Антропометричні дані: вага 100 кг, зріст 172 см, ІМТ – 33,8. Показники концентрації ліпідів у периферичній крові: ТГ – 1,92 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,29 ммоль/л, ЛПНЩ – 4,26 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,7 ммоль/л, загальний холестерин – 8,7 ммоль/л; об'єм талії – 110 см. Середній систолічний тиск – 143/98 мм.рт.ст. Рівень глюкози натще серце – 6,8 ммоль/л. Дані показники свідчать про наявність у пацієнта МС. Вперше у листопаді 2020 року звернувся за медичною допомогою до уролога за місцем проживання (м. Хмельницький) у зв'язку із наростанням дизуричних явищ, ніктурії до 3-4 разів. Визначено рівень загального ПСА (11.2020) в сироватці крові на рівні 25,5 нг/мл. Згідно даних СКТ ОГП, ОЧП (11.2020) та остеосцинтиграфії (11.2020) метастатичні вогнища не виявлено. Дані МРТ ОМТ (11.2020) вказують, що пухлинний процес займає ліву долю залози із поширенням на транзиторну зону залози, вогнище за класифікацією PI-RADS відповідає 5 балам. Пацієнта скеровано в клініку онкоурології ДНП «Національний інститут раку» де 07.12.2020 проведено мультифокальну трансректальну біопсію передміхурової залози. Дані ПГЗ №23147-58/20 від 14.12.2020 – ацинарна аденокарцинома передміхурової залози Глісон (4+3) = 7 балів, що займає 48% усіх біоптатів. сpT2b pN1 1, LVI 1. Згідно стандартів лікування та рішення МДК відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національного інституту раку» від 30.12.2020 пацієнту рекомендовано проведення РПЕ з тазовою лімфодисекцією. 04.01.2021 проведено РПЕ з тазовою лімфодисекцією. Післяопераційне ПГЗ № 29769-81/21 від 17.01.2021 - ацинарна аденокарцинома передміхурової залози Глісон (4+3) = 7 балів. Досліджені л/вузли (12) – без ознак пухлинного росту. pT2b pN0 pN1 1, LVI 1. Протягом 21 місяця пацієнт проходив регулярні клініко-рентгенологічні обстеження. У серпні 2022 при проведенні контрольного

обстеження у пацієнта виявлено підвищення рівня загального ПСА до 5,7 нг/мл, згідно даних СКТ ОГП, ОЧП, ОМТ (07.08.2022) та остеосцинтиграфії (10.08.2022) відмічено прогресію основного захворювання із наявністю метастазів у кістки осового скелету (Т8, L1, L3, L5), заочеревинні л/вузли (5 позитивних вогнищ розміром більше 15 мм) та 2 метастази у печінку. Випадок пацієнта 17.08.2022 розібрано на МДК відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку» де прийнято рішення про початок терапії агоністами ЛГ-РГ 1 раз на 3 місяці, 6 курсів ХТ Доцетакселом, терапі бісфосфонатами 1 раз на 28 діб та терапію препаратами кальцію. Внаслідок подальшої прогресії основного захворювання та розвитку патологічного перелому хребців L1, L3, розвитку кахексії, пацієнт помер – 12.01.2024. Час безпрогресивної виживаності склав – 21 місяць. Час загальної виживаності склав – 36 місяців.

Хворий С.В.В., 1959 року народження, амбулаторна картка №1178/18. Антропометричні дані: вага 70 кг, зріст 175 см, ІМТ – 22,9. Показники концентрації ліпідів у периферичній крові: ТГ – 2,10 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,10 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,15 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,07 ммоль/л, загальний холестерин – 4,3 ммоль/л; обвід талії – 83,5 см. Середній систолічний тиск становив 127/81 мм.рт.ст.: Рівень глюкози натще серце – 4,6 ммоль/л. Дані показники свідчать про відсутність у пацієнта МС. У зв'язку із наявністю болю під час сечовипускання, ніктурії 3-4, у травні 2018 року звернувся за медичною допомогою до уролога за місцем проживання у Міську клінічну лікарню №1 м. Черкаси. Проведено ряд дообстежень та виявлено наявність загострення хронічного простатиту. Пацієнт отримав антибактеріальну терапію у повному обсязі та згідно даних контрольних обстежень загострення хронічного простатиту проліковано та зафіксовано у стадії ремісії з нормалізацією показників загального аналізу сечі та аналізів мазків з уретри. 04.06.2018 визначено рівень загального ПСА - 25 нг/мл. Згідно даних СКТ ОГП, ОЧП (01.07.2018) та остеосцинтиграфії (05.07.2018) метастатичні вогнища не виявлено. Дані МРТ ОМТ (01.07.2018) – пухлинний процес

займає обидві долі передміхурової залози (периферичні ділянки лівої та правої долей передміхурової залози), обидва вогнища за класифікацією PI-RADS відповідають 5 балам. У липні 2018 пацієнта скеровано в клініку онкоурології ДНП «Національний інститут раку» де 06.07.2018 проведено мультифокальну трансректальну біопсію передміхурової залози. Дані ПГЗ №17756-68/18 від 09.07.2018 – ацинарна аденокарцинома передміхурової залози Глісон (3+4) = 7 балів, що займає 70% усіх біоптатів. cрT2c pN1 0, LVI 0. Згідно до стандартів лікування та висновку МДК відділу пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національного інституту раку» від 08.08.2018 пацієнту рекомендовано проведення РПЕ з тазовою лімфодисекцією. 15.08.2018 проведено РПЕ зі стандартною тазовою лімфодисекцією. ПГЗ після операції № 194456-68/18 від 26.08.2018 - ацинарна аденокарцинома передміхурової залози Глісон (3+4) = 7 балів, що займає 80% об'єму передміхурової залози, без ознак за екстракапсулярне поширення пухлинного процесу. Дослідження л/вузли (10) не виявило ознак пухлинного росту. pT2c pN0 pN1 0, LVI 0. Ад'ювантне лікування пацієнту не показане. Рекомендовано активне клінічне, лабораторне та рентгенологічне спостереження за перебігом захворювання. Протягом 30 місяців пацієнт проходив регулярні клініко-рентгенологічні обстеження. У квітні 2020 року при проведенні чергового контрольного обстеження у пацієнта виявлено підвищення рівня заг. ПСА до 2,7 нг/мл. Згідно обстеження методами СКТ та остеосцинтиграфії (04.2020) пролонгації захворювання чи розвитку віддалених метастазів не виявлено. З 18.04.2020 розпочато проведення гормональної терапії агоністами ЛГ-РГ – 1 раз на 3 місяці. Протягом наступних 9 місяців пацієнт проходив регулярні стандартні обстеження. Рівень загального ПСА не перевищував 0,2 нг/мл. 06.01.2021 за результатами контрольного обстеження констатовано прогресію захворювання. Рівень загального ПСА (06.01.2021) становив 4,3 нг/мл, згідно даних СКТ ОГП, ОЧП, ОМТ (06.01.2021) та остеосцинтиграфії (06.01.2021) відмічено прогресію основного захворювання із наявністю кісткових метастазів у

хребці Т4-6, L1-4, вісцеральні метастази відсутні. 13.01.2021 клінічний випадок захворювання пацієнта розібрано на МДК відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національного інституту раку» де прийнято рішення про продовження терапії агоністами ЛГ-РГ 1 раз на 3 місяці, 6 курсів ХТ Доцетакселом, терапія бісфосфонатами 1 раз на 28 діб та конкомітантна терапія препаратами кальцію. Внаслідок подальшої прогресії основного захворювання на фоні зміни ліній терапії з використанням антиандрогенів різного покоління у пацієнта розвинулась кастрат-резистентна форма метастатичного РПЗ з погіршенням загального стану. Внаслідок розвитку гострого інфаркту міокарду пацієнт помер – 07.05.2022. Час безпрогресивної виживаності склав – 30 місяців. Час загальної виживаності склав – 47 місяців.

Таким чином, отримані результати досліджень, свідчать про те, що у пацієнтів з РПЗ та наявним МС перебіг захворювання набуває агресивніший характер. Агресивний характер захворювання обумовлений швидшим часом до розвитку кастраційної резистентності, що впливає на зменшення безрецидивної виживаності та, як наслідок, загальної виживаності пацієнтів. Отримані дані вказують на зв'язок між показниками ліпідного обміну з такими клінічними показниками як МС, стадія пухлинного процесу, ступінь диференціювання РПЗ, що відображає індивідуальність метаболічних процесів в організмі хворих на РПЗ та їхніх патогенетичних особливостей. Контроль показників ліпідного обміну пацієнтів сприятиме прогнозуванню раннього розвитку кісткових метастазів та дозволить розпочинати превентивну терапію порушень ремоделювання кісткової тканини та власне розвитку рецидиву РПЗ.

Підсумок. МС стимулює розвиток гормональної дисрегуляції, інсулінорезистентності та порушення метаболізму кісткової тканини, що створює передумови для агресивного перебігу РПЗ.

Вивчаючи механізми впливу МС на розвиток та агресивність РПЗ, аналізуючи прогностичні та діагностичні маркери перебігу РПЗ слід зазначити, що зміни метаболічного профілю клітин хворих на РПЗ сприяють стимуляції метастатичного процесу. Саме за рахунок стимуляції ліпо- та глюконеогенезу, розвитку ранньої інсуліно-резистентності, внаслідок хронічного підвищення рівня лептину, хемерину і зниженням рівня адипонектину та оментину порушується тканинний стероїдогенез в бік стимуляції андрогенної активності, що впливає на активну проліферацію клітин РПЗ, як в первинному так і метастатичних сайтах. Вплив компенсаторної гіперінсулінемії внаслідок перманентного гіперглікемічного стану призводить до запуску катаболічних процесів і як наслідок до виникнення від'ємного балансу кальцію на фоні зниження реабсорбції його у ниркових каналцях. У кістковій тканині порушується процес ремодуляції та переважає процес остеокластогенезу над остеобластогенезом. Поступове зменшення об'єму кісткової тканини та активна проліферація клітин РПЗ у сприятливих для КМ «нішах» призводить до промоції патологічних каскадів розвитку РПЗ, що спонукає підвищенню рівня основних клініко-лабораторних маркерів розвитку РПЗ та КМ.

Результати дослідження даного фрагменту роботи існування зв'язку між наявністю МС у хворих на РПЗ та ранньою маніфестацією КМ РПЗ. Середні показники загального ПСА, ЛФ, кальцію були вищими у всіх учасників дослідження з ознаками МС на момент розвитку КМ у порівнянні з пацієнтами із відсутнім МС.

Результати проведених досліджень в розділі 3, опубліковано у [98, 129, 130]

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ (ОСТЕОПОНТИНУ ТА ОСТЕОНЕКТИНУ) У ХВОРИХ НА РПЗ З НАЯВНІСТЮ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

МС є складним процесом в основі якого лежить ряд метаболічних порушень, що об'єднуються під загальною назвою інсулінорезистентності. МС асоціюючись з ожирінням, гіперглікемією, гіпертензією та дисліпідемією визнаний ключовим фактором ризику розвитку РПЗ та метастатичної хвороби. Внаслідок впливу таких зовнішніх чинників як іонізуюче випромінювання, травматичні пошкодження і т.д., а також внутрішніх факторів, зокрема порушення метаболізму під впливом МС, остеопорозу, вроджених генетичних вад розвитку кісткової системи, розвитку первинних та вторинних пухлинних вогнищ, відбувається уповільнення ремодуляції кісткової тканини. Відновлення цілісності або ремодулювання кісткової тканини забезпечується балансом між процесами остеобластогенезу та остеокластогенезом.

Важливу роль у прогресії РПЗ займають МЦП, такі як OPN та ON, підвищення експресії яких в злоякісно-трансформованих клітинах первинного вогнища та вторинних вогнищ кісткової тканини може відображати порушення процесів кісткового метаболізму внаслідок імплантації мікрометастатичних злоякісно-трансформованих клітин в кісткову тканину. OPN є одним із основних білків кісткового матриксу, що широко поширений в органах і тканинах та відіграє важливу роль у стимулюванні запалення. Як цитокін OPN відіграє вирішальне значення у регуляції адгезії між клітинами та позаклітинним матриксом, мінералізації та ремодуляції кісткової тканини, клітинної міграції та рухливості. OPN також

може сприяти проліферації та диференціюванню клітин, виживаності та їх інвазії. Що стосується ON, то цей білок відомий своїми онкогенними та онкосупресорними властивостями, приймаючи участь у формуванні позаклітинного матриксу та мінералізації кістки. ON відіграє важливу роль у ремоделюванні тканин, підтримці цілісності клітинного матриксу та взаємодії при збиранні колагенових волокон. Також відомо, що ON секретується стромальними та пухлинними клітинами, впливаючи на ріст новоутворень, регулюючи клітинну проліферацію, адгезію, міграцію, інвазію та ангиогенез.

Механізм впливу МС на рівень експресії OPN та ON включає кілька аспектів. Перш за все, розвиток інсулінорезистентності може призводити до порушень в метаболізмі глюкози та ліпідів та впливає на експресію генів, включаючи *SPP1* та *SPARC* (кодують OPN та ON, відповідно). Високі рівні глюкози та інсуліну можуть активувати сигнальні шляхи, такі як PI3K/Akt та MAPK, які регулюють експресію МЦП. Варто також зазначити, що запальний процес у кістковій тканині, який часто супроводжує МС, також може впливати на експресію OPN та ON. Прозапальні цитокіни, такі як TNF- α та IL-6 стимулюють експресію OPN та ON в різних типах клітин, включаючи злоякісно-трансформовані клітини та нормальні клітини кісткової тканини. Крім того, гормональні зміни, які спостерігаються при МС та РПЗ (збільшення рівнів кортизолу та адреналіну) можуть теж впливати на експресію OPN та ON. Наприклад, кортизол може активувати сигнальні шляхи NF- κ B та AP-1, які регулюють транскрипцію генів OPN та ON та прискорюють процеси ремоделювання кісткової тканини.

Отже, МС може впливати на рівень експресії OPN та ON через різні механізми, включаючи інсулінорезистентність, запалення та гормональні зміни внаслідок розвитку остеопорозу. Ці фактори підсилюють дію одне одного, створюючи складний мережевий ефект, який може впливати на пухлинне мікрооточення та прогресію КМ у пацієнтів з РПЗ.

4.1. Вплив експресії остеопонтину на прогнозування розвитку КМ РПЗ при наявності МС

У даному фрагменті роботи проведено аналіз результатів імуногістохімічного дослідження експресії OPN у післяопераційному матеріалі 83 пацієнтів на локалізований РПЗ, яким згідно стандартів лікування проведено РПЕ. Хворих на РПЗ було розподілено на 2 досліджувані групи залежно від наявності МС, в межах яких, в свою чергу, виокремлювали підгрупи з помірним (GG 2 та 3) та високим ризиком (GG 4 та 5) прогресії захворювання, також наявністю КМ (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл хворих на РПЗ за основними клініко-прогностичними показниками

Загальна кількість пацієнтів – 83 (100%)			
Наявність МС	42 (50,6%)	Відсутність МС	41 (49,4%)
GG2,3	19	GG2,3	18
відсутність КМ	6	відсутність КМ	12
наявність КМ	13	наявність КМ	6
GG4,5	23	GG4,5	23
відсутність КМ	8	відсутність КМ	13
наявність КМ	15	наявність КМ	10

Позитивна реакція з антитілами до OPN визначалась у вигляді коричневого забарвлення цитоплазми клітин або екстрацелюлярного матриксу різного ступеня інтенсивності (від світло-коричневого до темно-коричневого). Слід відмітити, що експресія OPN в окремих випадках

визначалась в ядрах клітин, люмінальному секреті передміхурової залози та у *corpora amylacea*.

Аналіз кількісних показників експресії OPN встановив, що рівень експресії цього глікопротеїну у тканині РПЗ пацієнтів з GG 2-3 у яких не виявлено розвитку КМ при наявному МС становив 178,6 балів тоді як у групі хворих без МС даний показник становив 156,6 балів (Рис. 4.1).

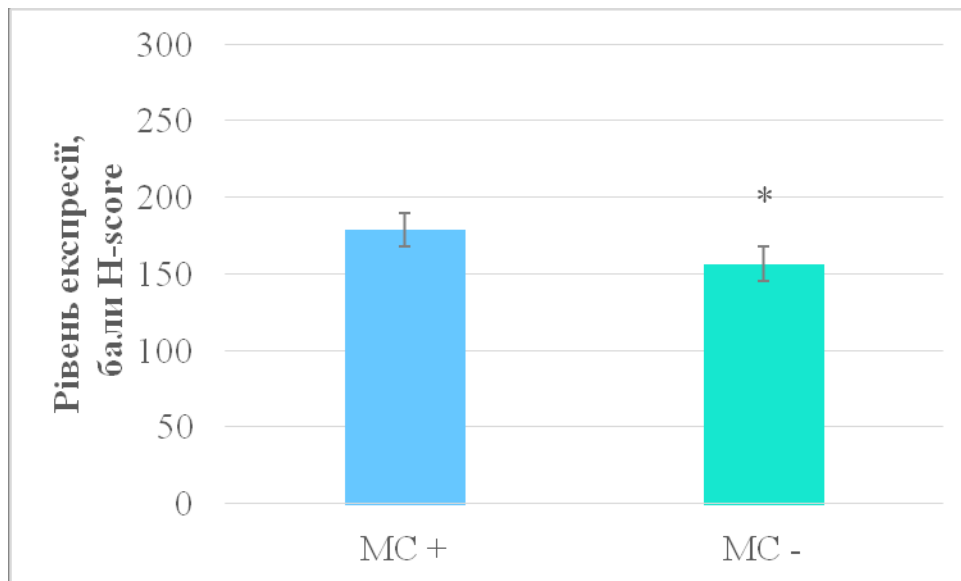


Рис. 4.1. Рівні експресії OPN у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG 2-3) у яких не виявлено розвитку КМ залежно від МС

* $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ

Виявлено, що у хворих на РПЗ із помірним ризиком прогресії (GG 2-3) у яких було діагностовано КМ при наявному МС рівень OPN становив 229,4 балів H-Score, що в 1,2 рази вище у порівнянні із аналогічним показником у пацієнтів без МС – 189 балів H-Score (Рис. 4.2). У пацієнтів з високим ризиком прогресії (GG 4 та 5) в яких не детектувались КМ, але відмічалась наявність МС, рівень експресії OPN становив – 175,8 балів H-Score, тоді як у хворих без МС цей показник становив 148,1 балів H-Score (Рис.4.3). Виявлено, що рівень експресії OPN у пухлинній тканині хворих на РПЗ із високим ризиком прогресії (GG 4 та 5) у яких було діагностовано КМ та МС становив 248,8 балів H-Score тоді як у пацієнтів за відсутності МС показник

експресії був дещо меншим - 210,3 балів H-Score (Рис.4.4). На рис. 4.5-4.8 представлено знімки гістологічних препаратів із експресією OPN у вище зазначених групах.

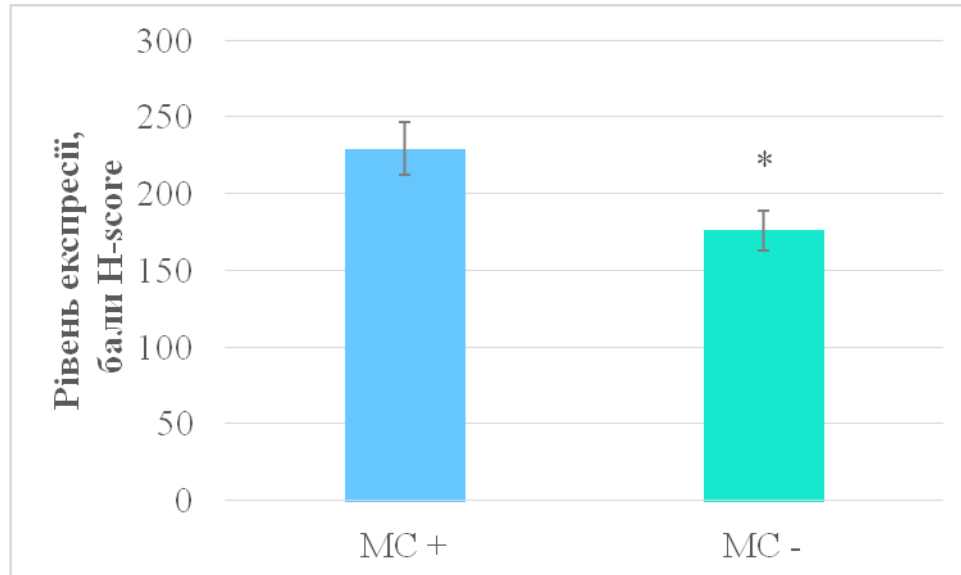


Рис. 4.2. Показники експресії OPN у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG 2-3) у яких встановлено наявність КМ залежно від МС
* $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ

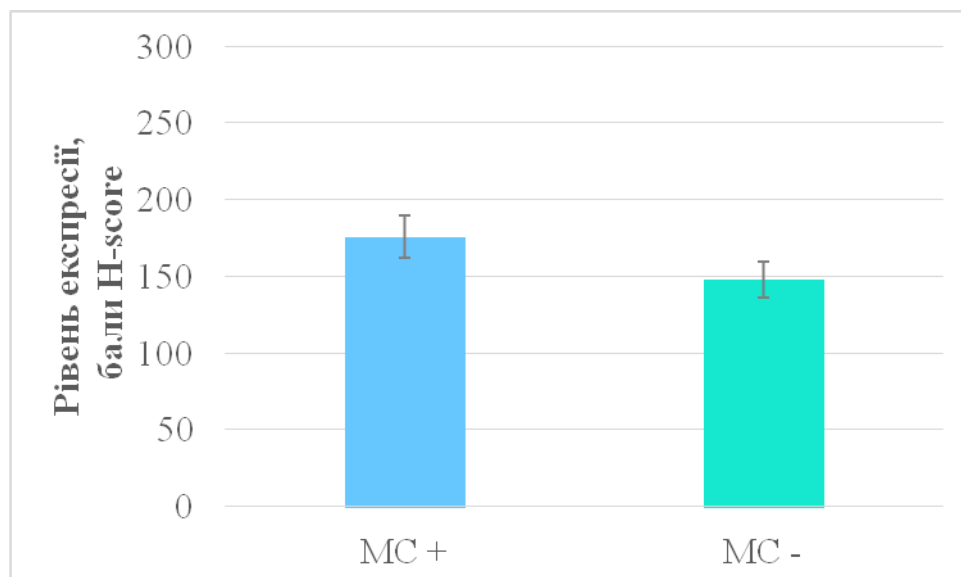


Рис. 4.3. Показники експресії OPN у хворих на РПЗ із високим ризиком прогресії (GG 4-5) у яких не встановлено КМ залежно від МС

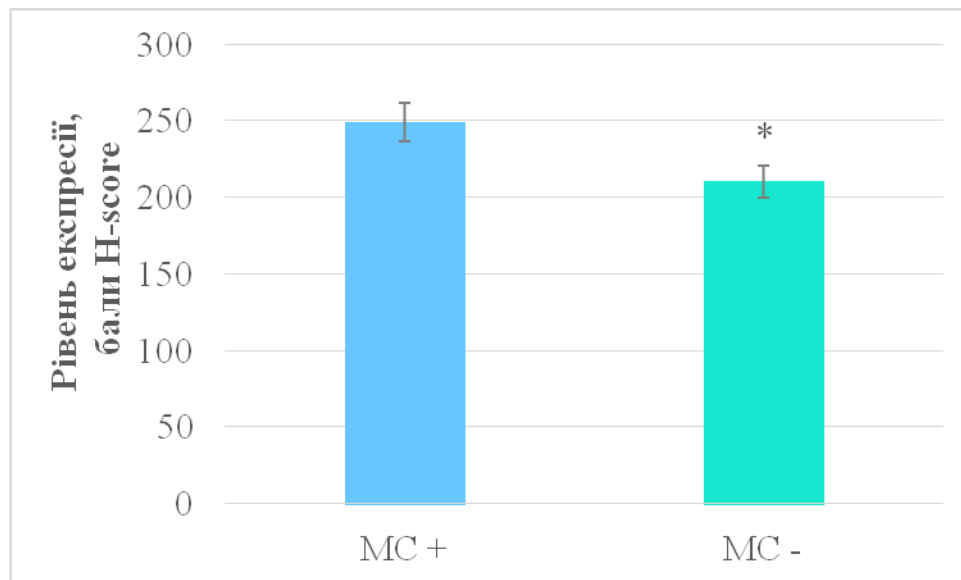


Рис. 4.4. Показники експресії OPN у хворих на РПЗ із високим ризиком прогресії (GG 4-5) у яких встановлено наявність КМ залежно від МС

* $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ

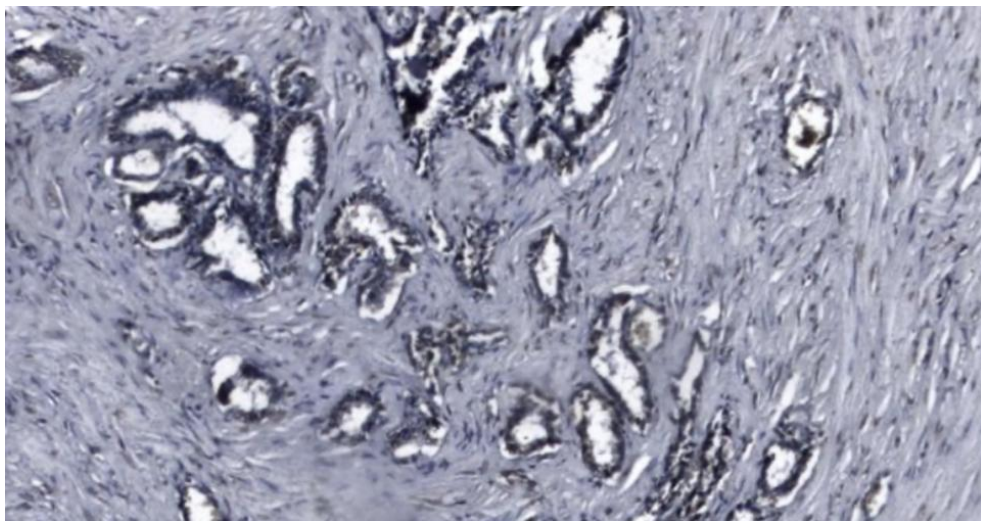


Рис. 4.5. Експресія OPN у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG 2-3) без КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетраклориду. Дофарбовування гематоксиліном. $\times 20$

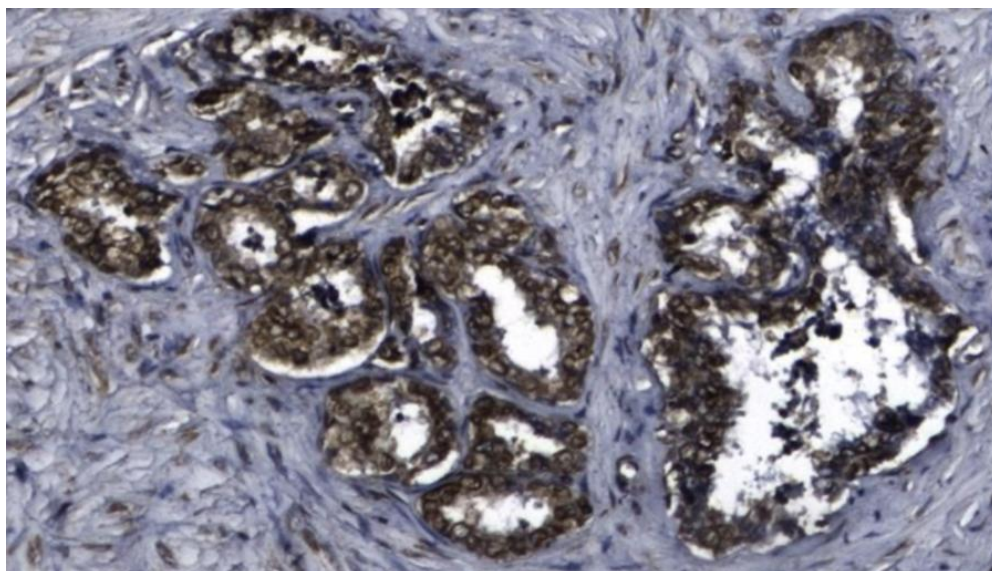


Рис. 4.6. Експресія OPN у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG 2-3) у яких встановлено наявність КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетрахлориду. Дофарбовування гематоксиліном. ×20

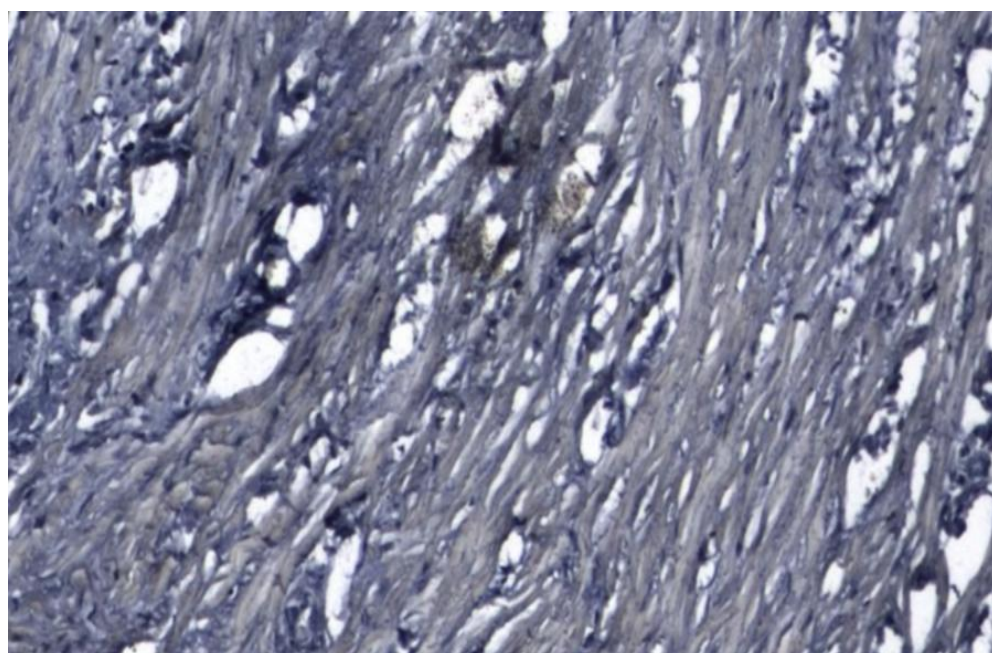


Рис. 4.7. Експресія OPN у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії (GG 4-5) без КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетрахлориду. Дофарбовування гематоксиліном. ×20

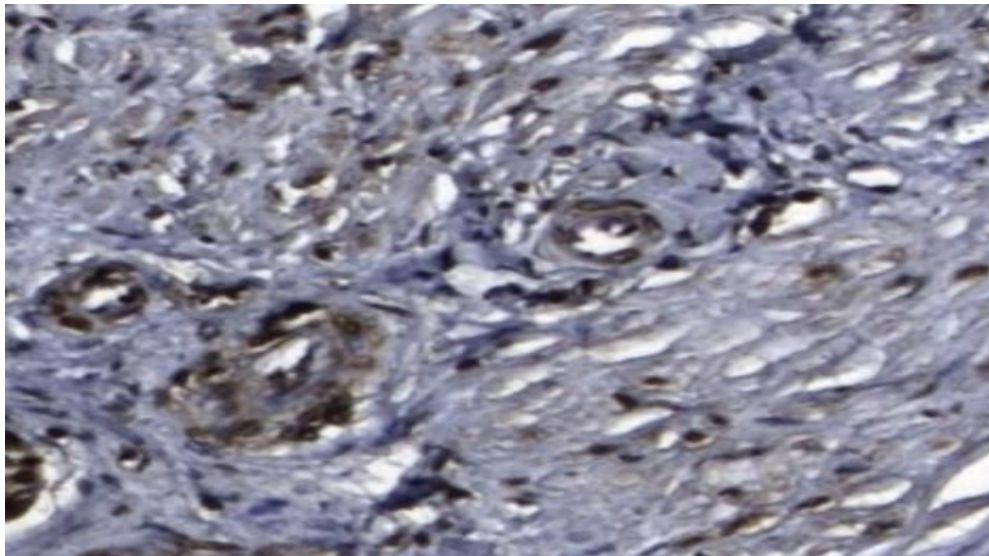


Рис. 4.8. Експресія OPN у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії (GG 4-5) у яких встановлено наявність КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетрахлориду. Дофарбовування гематоксиліном. $\times 20$

Отримані результати вказують на варіабельність якісних та кількісних показників експресії OPN залежно від наявності МС. Аналіз рівнів експресії OPN у пухлинній тканині пацієнтів підгруп GG 2-3 та 4-5 без подальшого розвитку КМ показав відсутність статистично-достовірної різниці залежно від наявності МС. При цьому відмічено статистично-достовірну різницю показників OPN у тканині РПЗ пацієнтів у групах де хворі мали розвиток КМ при наявності МС (Рис. 4.2 та 4.4). Отримані результати свідчать про високу специфічність методу прогнозування розвитку КМ у хворих з помірним та високим ризиком прогресії захворювання при наявності МС.

4.2. Роль експресії остеонектину у прогнозуванні розвитку кісткових метастазів РПЗ при наявності МС

Даний фрагмент роботи проведено на основі аналізу результатів імуногістохімічного дослідження експресії ON у післяопераційному

матеріалі 83 пацієнтів на локалізований РПЗ яким згідно стандартів лікування проведено РПЕ. Пацієнтів із РПЗ було розподілено на 2 досліджувані групи залежно від наявності МС, в межах яких, в свою чергу, виокремлювали підгрупи з помірним (GG 2 та 3) та високим ризиком (GG 4 та 5) прогресії захворювання, також наявністю КМ. Зауважимо, що співвідношення кількості пацієнтів у основних групах є тотожним до проведеного вище дослідження та представлено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл хворих на РПЗ за основними клініко-прогностичними показниками

Загальна кількість пацієнтів – 83 (100%)			
Наявність МС	42 (50,6%)	Відсутність МС	41 (49,4%)
GG 2-3	19	GG2-3	18
відсутність КМ	6	відсутність КМ	14
наявність КМ	13	наявність КМ	8
GG 4-5	24	GG4-5	22
відсутність КМ	9	відсутність КМ	13
наявність КМ	15	наявність КМ	9

Згідно результатів імуногістохімічного дослідження, експресія ON визначалась у цитоплазмі пухлинних клітин, пухлино-асоційованих фібробластів та у позаклітинному матриксі. Варто зауважити, що інколи цей білок у невеликих кількостях локалізувався у складі у *corpora amylace*. Проведений аналіз кількісних показників експресії ON у тканині РПЗ встановив, що рівень цього маркера у пацієнтів з помірним ризиком прогресії захворювання (GG2-3) без розвитку КМ та за наявності МС становив – 178,4 балів H-Score та не відрізнявся від аналогічного показника хворих без МС – 175,6 балів H-Score (Рис. 4.9).

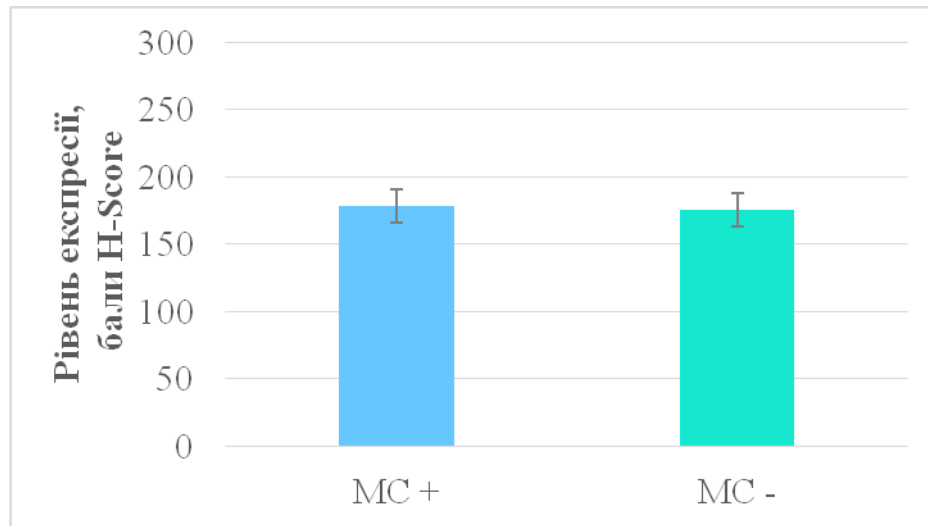


Рис. 4.9. Рівні експресії ON у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG2-3) у яких не виявлено розвитку КМ залежно від МС

Встановлено, що тканина РПЗ хворих з помірним ризиком прогресії (GG2-3) у яких відмічали розвиток КМ та наявність МС характеризувалась високим рівнем експресії ON, який становив 216,7 балів H-Score та був на 23% ($p < 0,05$) вищим у порівнянні із аналогічним показником хворих без МС (176 балів H-Score) (Рис. 4.10).

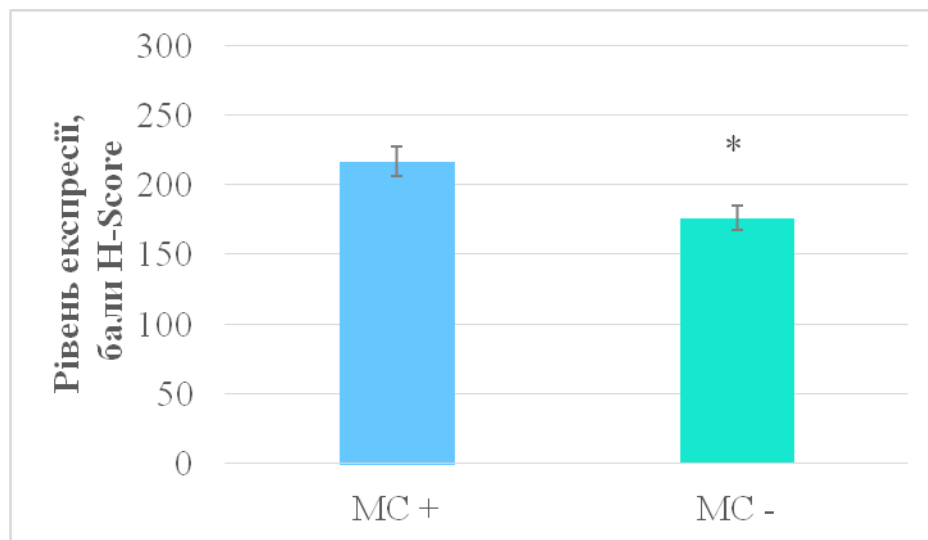


Рис. 4.10. Рівні експресії ON у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG2-3) у яких діагностовано КМ залежно від МС

* $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ

Як видно з даних, представлених на рис. 4.11, не виявлено достовірної різниці показників експресії ON у тканині РПЗ хворих з високим ризиком прогресії захворювання (GG4-5) у яких не було діагностовано КМ залежно від наявності МС. Разом з тим, достовірно встановлено вищі рівні експресії ON зафіксовано у тканині РПЗ хворих з високим ризиком прогресії захворювання (GG4-5) та подальшим розвитком КМ при наявному МС (223,8 бали H-Score) порівняно із пацієнтами у яких МС не спостерігалось – 182 бали H-Score (Рис. 4.12).

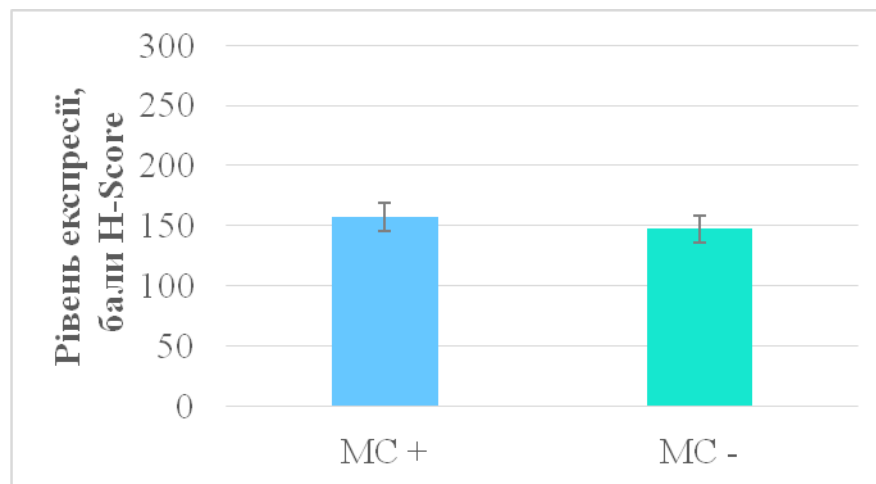


Рис. 4.11. Рівні експресії ON у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії (GG4-5) у яких не виявлено розвитку КМ залежно від МС

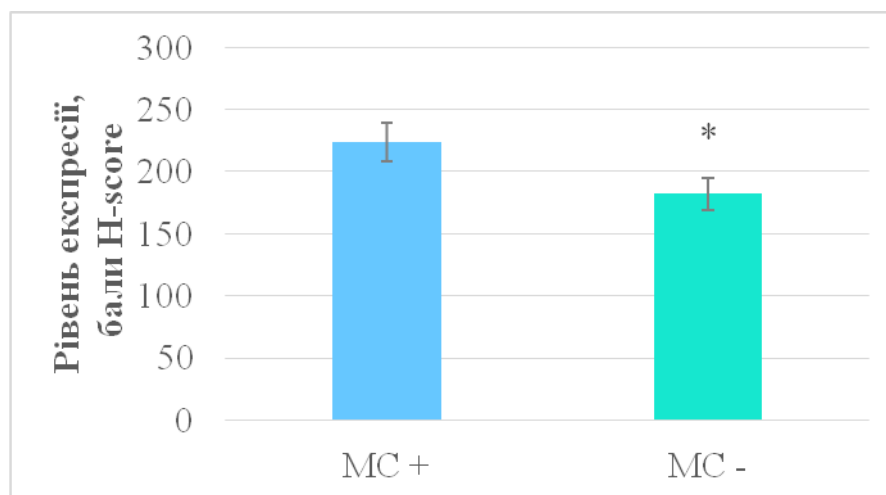


Рис. 4.12. Рівні експресії ON у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії (GG4-5) у яких діагностовано КМ залежно від МС

* $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ

На рис. 4.13-4.16 представлено мікрофото із експресією ON у вище зазначених групах.

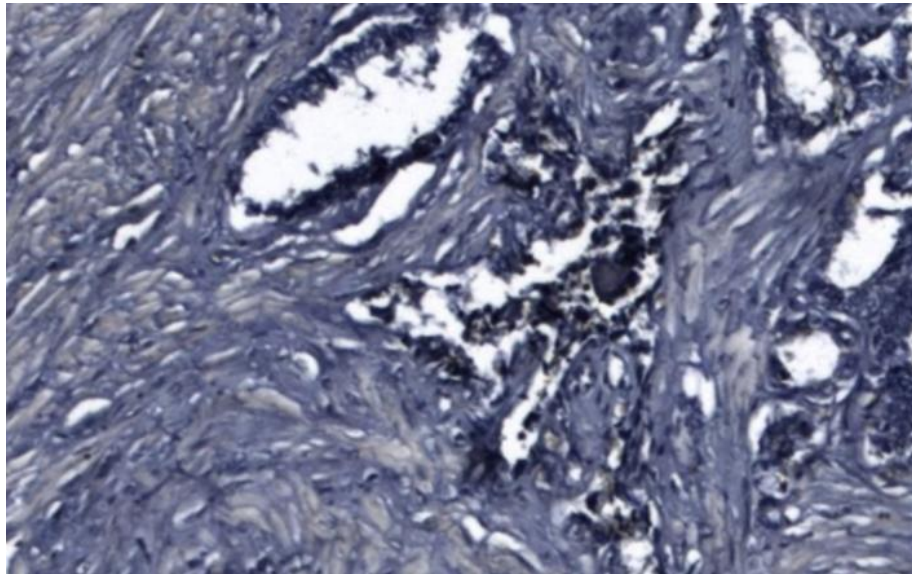


Рис. 4.13. Експресія ON у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG2-3) без КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетрахлориду. Дофарбовування гематоксилином. $\times 20$

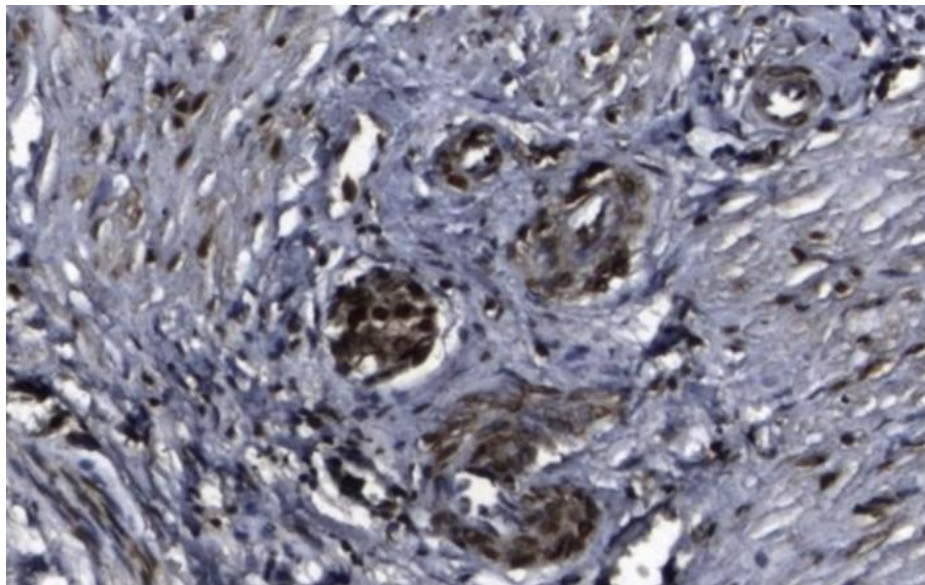


Рис. 4.14. Експресія OPN у тканині РПЗ хворих із помірним ризиком прогресії (GG2-3) у яких діагностовано КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетрахлориду. Дофарбовування гематоксилином. $\times 20$

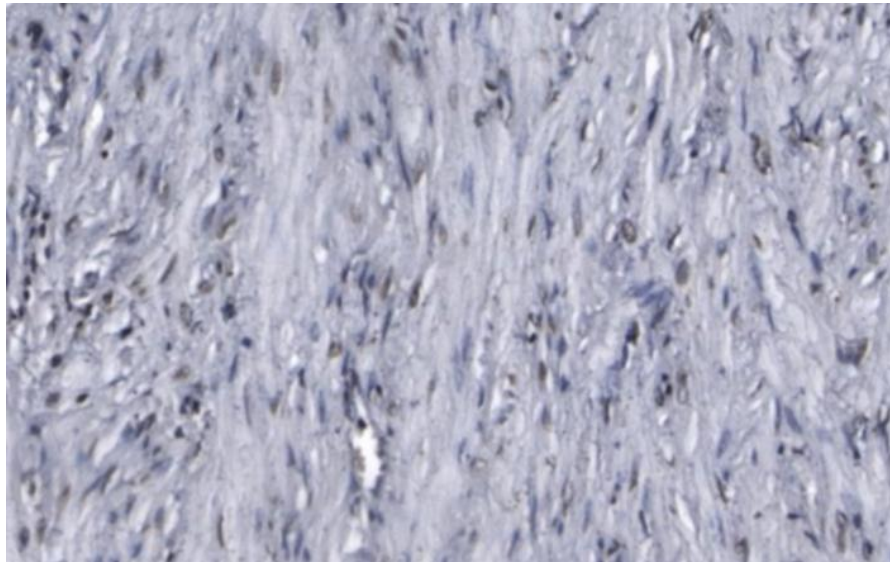


Рис. 4.15. Експресія ON у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії (GG4-5) без КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетрахлориду. Дофарбовування гематоксиліном. $\times 20$

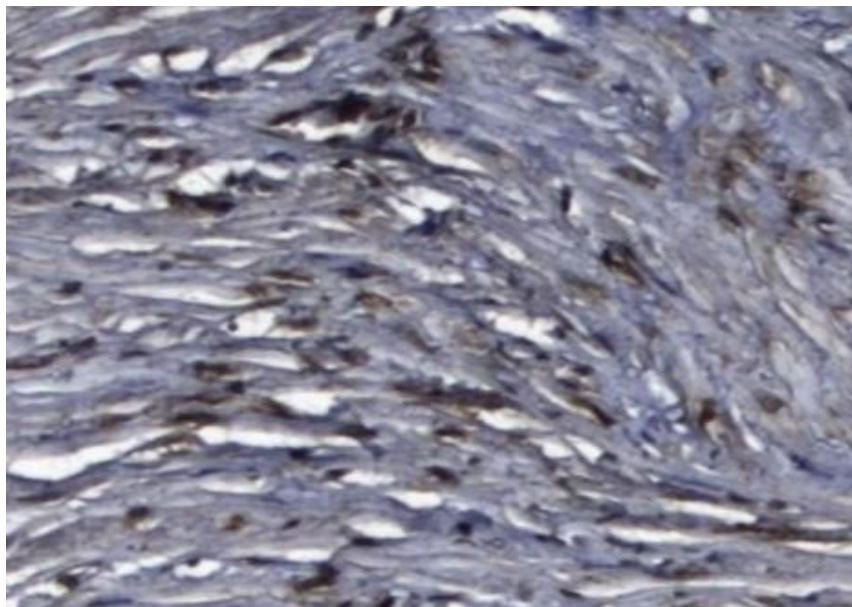


Рис. 4.16. Експресія ON у тканині РПЗ хворих із високим ризиком прогресії (GG4-5) у яких діагностовано КМ. Імуногістохімічний метод, хромоген 3-діамінобензидин тетрахлориду. Дофарбовування гематоксиліном. $\times 20$

Проведений аналіз безрецидивної виживаності у хворих на РПЗ із МС з профілем експресії OPN та ON > 200 балів H-Score, показав, що метастази у кістки скелету розвиваються на 28% ($p < 0,05$) частіше, ніж у пацієнтів з показниками OPN та ON < 200 балів H-Score, відповідно. У хворих без МС із

рівнем експресії OPN та $ON > 150$ балів H-Score, відмічено на 21% ($p < 0,05$) вищі показники безрецидивної виживаності, що зафіксовано за умов безрецидивної виживаності хворих відображені на рисунках 4.17 та 4.18.

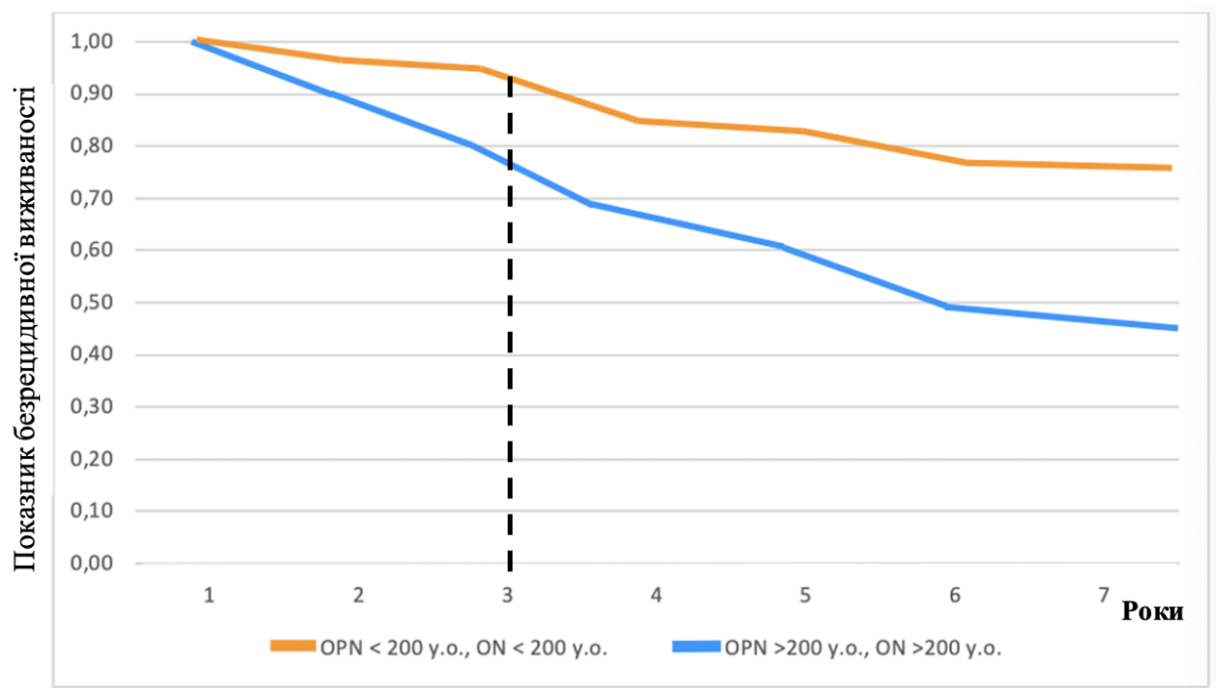


Рис. 4.17. Безрецидивна виживаність хворих на РПЗ з наявним МС залежно від експресії OPN та ON.

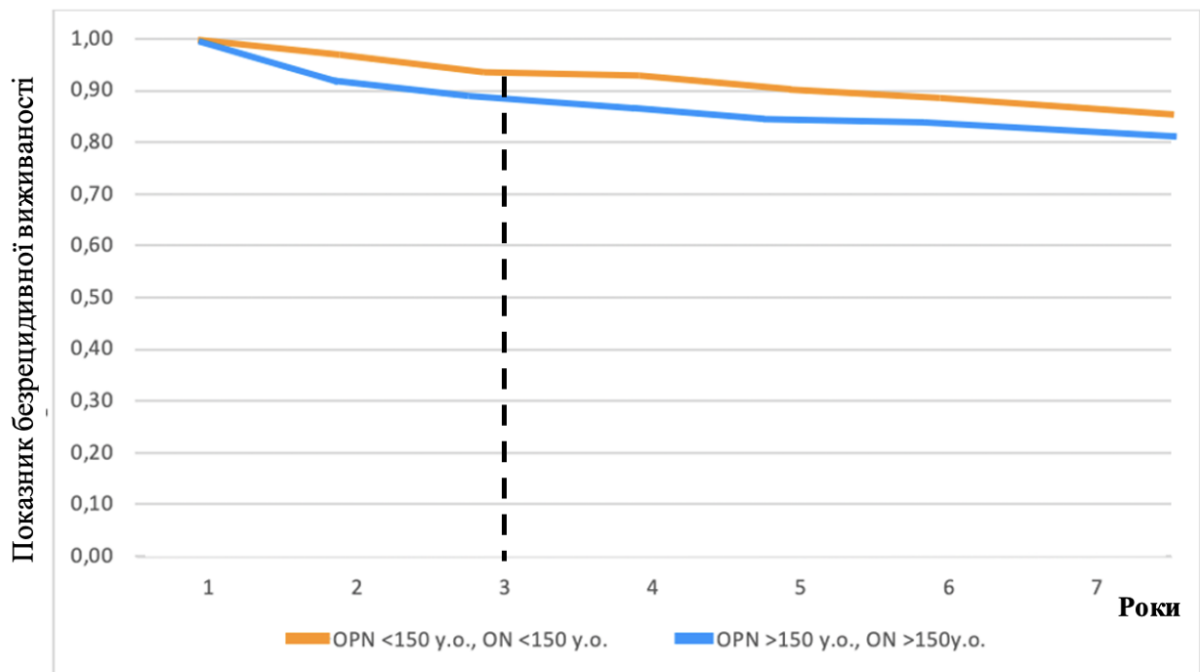


Рис. 4.18. Безрецидивна виживаність хворих на РПЗ без МС залежно від експресії OPN та ON.

Провівши аналіз результатів імуногістохімічного дослідження експресії рівня ON у післяопераційному матеріалі хворих на РПЗ після РПЕ встановлено відсутність різниці показників цього МЦП у групах пацієнтів без розвитку КМ незалежно від наявності МС. Натомість, у групах пацієнтів з наявністю МС із подальшим розвитком КМ, відмічено наявність достовірної різниці рівнів ON. Результати дослідження настановляють нас на логічні висновки про ефективність та специфічність визначення експресії ON у пацієнтів з РПЗ після РПЕ з метою прогнозування розвитку КМ особливо при наявності МС.

Підсумки

МС є складним клініко-патологічним станом, що включає в себе кластер метаболічних аномалій, таких як інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія та ожиріння, і часто супроводжується підвищеним ризиком для розвитку серцево-судинних захворювань та злоякісних новоутворень, включаючи РПЗ. В останні роки все більше уваги приділяється вивченню взаємозв'язку між МС та канцерогенезом, зокрема його впливу на молекулярні механізми регуляції експресії білків, таких як OPN та ON.

Результати проведеного дослідження підтверджують безпосереднє значення МС у пацієнтів з РПЗ в стимуляції розвитку КМ впливаючи на високий рівень експресії OPN та ON у пухлинній тканині пацієнтів з локалізованим РПЗ після проведення РПЕ. Узагальнюючи, молекулярно-біологічні механізми впливу МС на рівень експресії OPN та ON включають активацію сигнальних шляхів PI3K/Akt та MAPK, модуляцію активності факторів транскрипції NF-κB та AP-1, а також зміни рівнів глюкози та ліпідів.

OPN та ON є одними із ключових білків, що регулюють кістковий метаболізм та приймають важливу участь в ремодуляції кісткової тканини, регуляції пухлинного росту та метастазування. Високий рівень експресії даних білків у пухлинній тканині свідчить про їхнє можливе використання з

метою прогнозування розвитку КМ при РПЗ. Це може матиме важливе клінічне значення з метою початку превентивної терапії розвитку КМ РПЗ та адекватній терапії МС з корекцією всіх клініко-лабораторних показників пацієнтів, що безпосередньо впливатиме на тривалість та якість життя хворих.

Результати досліджень, представлені у розділі 4 опубліковано у [98, 129 – 131].

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ ЕПІГЕНЕТИЧНОЇ ЛАНКИ У ПРОМОЦІЇ РОЗВИТКУ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ РПЗ ПРИ НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ МС

МС призводить до гормональних змін, які асоційовані з більшістю відомих шляхів онкогенезу. Підвищені сироваткові рівні інсуліну, лептину та прозапальних цитокінів спричиняють зсув у внутрішньоклітинному співвідношенні АМФ/АТФ. Це призводить до інгібування АМРК, та, у свою чергу, сприяє дерегуляції mTOR і PI3K/Akt, що призводить до пригнічення синтезу та трансляції білка. Інгібування АМРК знижує синтез як холестерину, так і жирних кислот. Аналогічні гормональні зміни активують експресію генів MAPK, ERK, JNK, Notch і STAT3, пов'язаних з клітинною проліферацією, міграцією, ангіогенезом, стовбуровими пухлинними клітинами і метастатичним потенціалом. Крім того, МС може також змінювати імунне мікрооточення пухлини, що призводить до стимуляції злоякісного росту

МікроРНК відіграють важливу роль у патофізіологічних механізмах розвитку МС шляхом регуляції метилювання ДНК. Доведено, що мікроРНК регулюють експресію ключових ДНК-метилтрансфераз (DNMT), включаючи DNMT3a і DNMT3b, а також пов'язаних з метилюванням білків, залучених у метилюванні *de novo*. Молекулярний аналіз показав, що геномні аберації, такі як хромосомні транслокації, делеції та мутації або геномні ампліфікації, впливають на активність мікроРНК. Запальні процеси опосередковані активними формами кисню можуть спричинити геномну нестабільність і аберантну експресію мікроРНК. Крім того, фактор транскрипції NF-κB може регулювати експресію генів, які кодують мікроРНК, тому визначення маркерів порушення метаболізму кісткової тканини у пацієнтів з клінічно-«німими» КМ РПЗ є ключовим компонентом

у ранній діагностиці кістково-метастатичного процесу.

Вищезгаданим загальним механізмом патогенезу МС і РПЗ, є каскад РІЗК/АКТ, який є прямою мішенню для кількох мікроРНК, а саме: мікроРНК-29b та мікроРНК-181a, що є одними із основних маркерів ремодуляції кісткової тканини.

Метою даного фрагменту роботи є визначення впливу мікроРНК-29b та мікроРНК-181a на прогнозування розвитку КМ РПЗ у пацієнтів з наявним та відсутнім МС.

5.1. Клініко-патологічні дані пацієнтів на РПЗ з наявністю та відсутністю МС

Дослідження ґрунтується на аналізі результатів обстеження і лікування 83 хворих на РПЗ II-IV стадії, що знаходились на лікуванні у ДНП «Національний інститут раку» в період 2015-2020 рр. Всім хворим на РПЗ проведені клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до стандартів діагностики та лікування хворих на РПЗ, затверджених Наказом МОЗ України № 235 від 02.04.2014 р. Клінічний діагноз встановлювали на підставі визначення рівня ПСА в сироватці крові і пальцевого ректального обстеження, результатів КТ або МРТ, остеосцинтиграфії. Діагноз РПЗ було верифіковано шляхом дослідження гістологічних препаратів після проведення трансректальної мультифокальної біопсії передміхурової залози під ультразвуковим контролем. Ступінь диференціювання та індекс Глісона встановлювали після перегляду зрізів, забарвлених гематоксиліном та еозином. Неоад'ювантну терапію хворим на РПЗ не проводили.

Загальна клініко-патологічна характеристика 83 хворих на РПЗ, середній вік яких становив $69,34 \pm 6,25$ роки (з індивідуальними коливаннями від 55 до 84 років), наведена у Табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Загальна клінічна характеристика хворих на РПЗ

Показник	Кількість хворих	
	N	%
Загальна кількість хворих	83	100
Вік хворих (роки)		
Середній	69,34±6,25	
Коливання віку	55-84	
ІМТ		
Середній	26,9±4,2	
Коливання ІМТ	18,4-37,6	
ІМТ <30	61	76,5
ІМТ >30	22	26,5
МС		
Діагностований	42	50,60
Відсутній	41	49,40
Цукровий діабет 2 типу		
Діагностований	14	16,9
Відсутній	69	83,1
Категорія Т за TNM		
T2	40	48,2
T3	38	45,8
T4	5	6,0
Категорія N за TNM		
N1	14	16,9
N0	69	83,1
Grade group		
GG2	32	38,55
GG3	5	6,0
GG4	32	38,55
GG5	14	16,9
Рецидив у вигляді метастазів у кісткову тканину		
M0	39	47,0
M1	44	53,0

Аналіз клініко-анамнестичних даних дозволив встановити, що середній ІМТ у хворих на РПЗ загальної групи становив $26,9 \pm 4,2$ з індивідуальними коливаннями 18,4-37,6. При цьому ІМТ >30 діагностовано у 26,5% пацієнтів. Наявність МС виявлено у 50,6% хворих на РПЗ загальної групи серед яких 16,9% мали ЦД 2 типу. У 48,2 % пацієнтів новоутворення були локалізованими в межах передміхурової залози (категорія Т2), у 45,8 % хворих пухлини виходили за межі капсули органу (категорія Т3), а у 6,0 % хворих діагностовано Т4 категорію РПЗ.

Результати комплексного обстеження хворих (рентгенологічне, ультразвукове, лабораторне) показали наявність метастазів у регіонарні лімфовузли вузли у 16,9 %.

Морфологічне дослідження дозволило 38,55% було віднесено до GG(GG) 2, 6,0% – до GG3 групи, ще 38,55% - до GG4, та 16,9% – до GG5 групи. Рецидив захворювання протягом 3-х років спостереження у вигляді кісткових метастазів встановлений у 53,0% хворих на РПЗ загальної групи.

5.2. Особливості експресії мікроРНК у сироватці крові хворих на РПЗ загальної групи

Фундаментальні дослідження ролі мікроРНК в біологічних процесах та їх значення при розвитку патологій дозволили сформувати бази даних, в яких зібрано інформацію про верифіковані та експериментально підтверджені гени- мішені більшості мікроРНК, а також сигнальні шляхи в яких вони задіяні. Крім того існує чимало ресурсів, в яких *in silico* на основі уже відомих даних щодо регуляторної ролі мікроРНК, передбачено потенційні таргетні мРНК (www.mirdb.org, www.microrna.org, www.microrna.gr/tarbase, www.targetscan.org/vert_72, DianaTools, та ін). Також існують ресурси де зібрано

експериментально підтверджені дані щодо ролі мікроРНК в пухлинному рості (<http://www.mirbase.org/>, <http://www.oncomir.org/>).

За допомогою вищевказаних ресурсів нами було підібрано панель мікроРНК, для яких встановлено їх регуляторну роль у посттранскрипційній регуляції експресії генів ремоделювання кісткової тканини *SPP1*, *SPARC*, а також зв'язок з канцерогенезом у передміхуровій залозі (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Гени білків ремоделювання кісткової тканини та мікроРНК, що беруть участь у їх посттранскрипційній регуляції

Ген	мікроРНК	Білок
<i>SPP1</i>	hsa-miR-181a	OPN
<i>SPARC</i>	hsa-miR-29b	ON

Аналіз результатів ЗТ-ПЛР у реальному часі дозволив встановити, що середній рівень експресії мікроРНК-29b та -181a у сироватці крові хворих на РПЗ становив $1,10 \pm 0,32$ у.о. та $4,30 \pm 1,01$ у.о. з індивідуальними коливаннями 0,5-1,9 та 1,6-6,1 у.о., відповідно (Табл. 5.3.).

Таблиця 5.3.

Рівень експресії мікроРНК, задіяних в регуляції генів ремоделювання кісткової тканини у сироватці крові хворих на РПЗ, у.о.

мікроРНК	Середній рівень експресії	Індивідуальні коливання рівня експресії
мікроРНК-29b	$1,10 \pm 0,32$	0,5-1,9
мікроРНК-181a-1	$4,30 \pm 1,01$	1,6-6,1

Аналіз зв'язку експресії циркулюючих мікроРНК із клініко-патологічними характеристиками хворих на РПЗ загальної групи показав, що рівень експресії мікроРНК-29b був достовірно меншим у хворих на РПЗ

із категорією T2 ($1,01 \pm 0,15$ у.о.) порівняно з пацієнтами категорії T3 та T4 ($1,18 \pm 0,15 = 7$ у.о. та $1,49 \pm 0,22$ у.о. відповідно) (Рис.5.1). Достовірно вищий (у 1,54 рази) рівень експресії мікроРНК-181a ідентифіковано у сироватці крові хворих категорії N₀ ($5,23 \pm 0,78$ у.о.) порівняно з пацієнтами із метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах ($3,34 \pm 0,50$ у.о.).

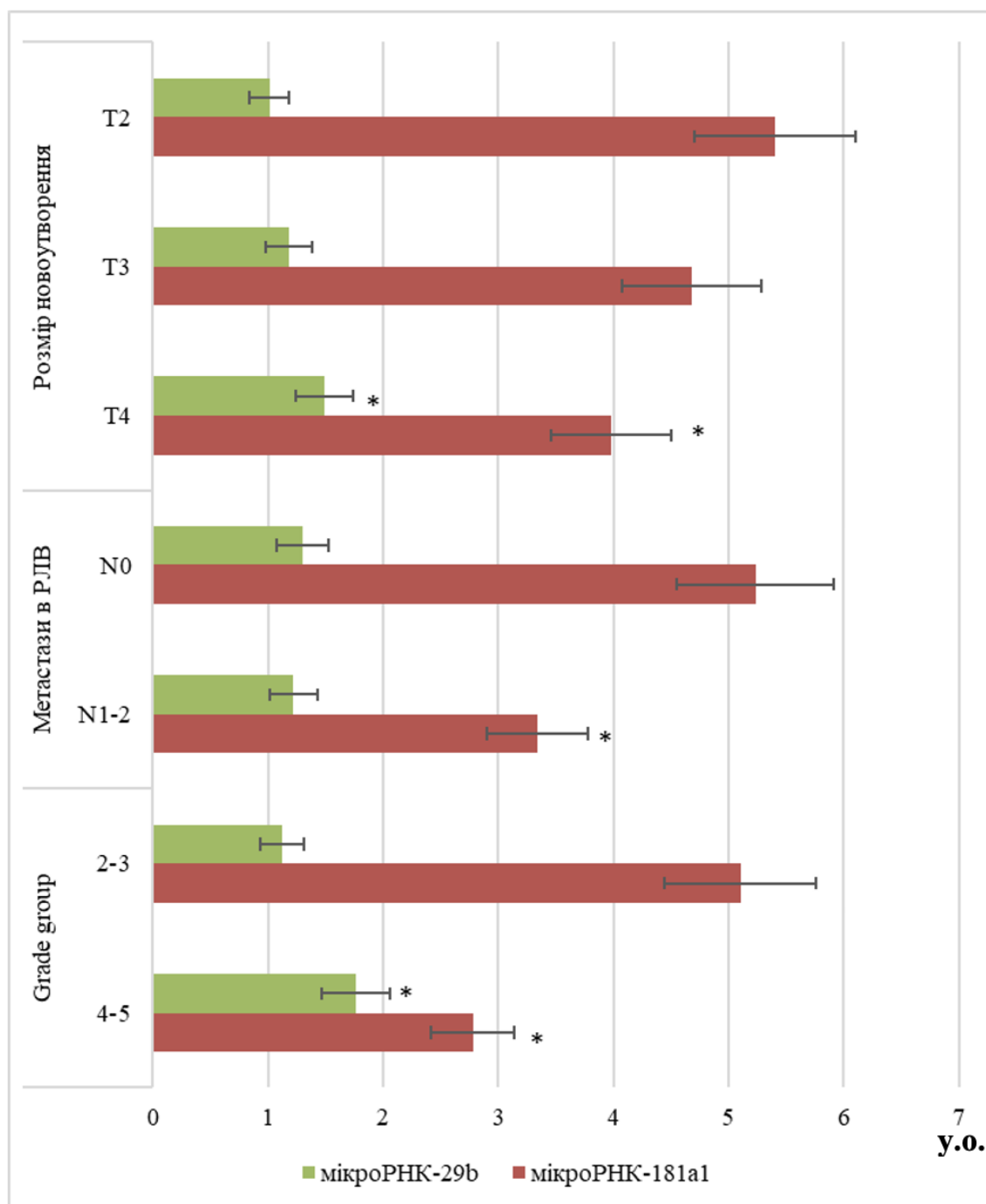


Рис. 5.1. Зв'язок показників експресії циркулюючих мікроРНК, задіяних в регуляції генів ремоделювання кісткового матриксу з клініко-патологічними характеристиками РПЗ, у.о.

* $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ

Виявлено зв'язок експресії обох досліджуваних мікроРНК із GG. Як видно з даних, наведених на Рис.5.1, рівні мікроРНК-29b у хворих із GG 2-3 були у 1,57 рази меншими, ніж у хворих із GG 4-5 і становили $1,12 \pm 0,168$ та $1,76 \pm 0,264$ у.о., відповідно. При цьому, показник експресії мікроРНК-181a був більшим у пацієнтів із РПЗ GG 4-5 ($5,1 \pm 0,765$ у.о.) порівняно з хворими із GG 2-3 ($2,8 \pm 0,412$ у.о.)

Враховуючи дані літератури щодо асоціації порушень метаболізму кісткової тканини з особливостями вуглеводного обміну, на наступному етапі нами проаналізовано зв'язок експресії циркулюючих мікроРНК з наявністю МС та його окремих складових. Як видно з даних, наведених на рис 5.2., наявність МС асоціюється з підвищенням рівня мікроРНК-29b та зниженням рівня мікроРНК-181a (у 3,84 та 1,41 рази відповідно) у сироватці крові хворих на РПЗ загальної групи.

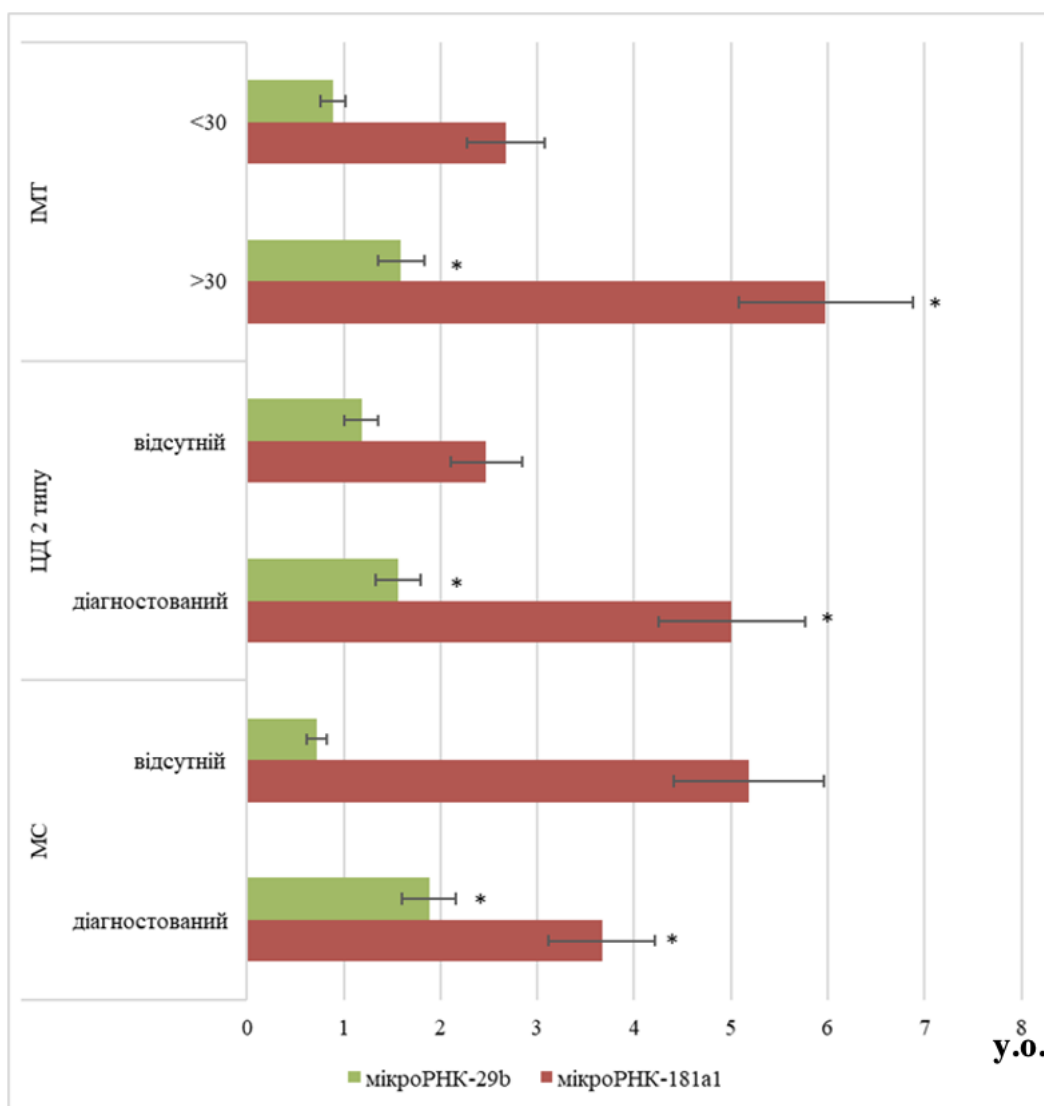


Рис. 5.2. Зв'язок показників експресії циркулюючих мікроРНК, задіяних в задіяних до регуляції генів ремоделювання кісткового матриксу, з наявністю МС та його складових у хворих на РПЗ, у.о.

* $p < 0,05$ у порівнянні з відповідними характеристиками хворих на РПЗ

При цьому, показники циркулюючих мікроРНК-29b та мікроРНК-181a у пацієнтів з IMT >30 були у 1,79 та у 2,23 рази вищими, ніж у хворих з IMT <30 і становили $1,59 \pm 0,33$ та $5,98 \pm 1,02$ у.о., відповідно. В той час як у пацієнтів із діагностованим ЦД 2-го типу показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-181a були у 1,32 та 2,03 рази більшими, порівняно із хворими без цього захворювання та складала $1,56 \pm 0,234$ та $5,01 \pm 0,745$ у.о., відповідно.

Аналіз зв'язку показників циркулюючих мікроРНК із клініко-

патологічними характеристиками РПЗ дозволив визначити деякі достовірні залежності (табл. 5.4). Зокрема, рівні мікроРНК-29b прямо корелювали із категоріями Т та N за TNM ($r=0,65$, $0,59$, відповідно). Експресія мікроРНК-29b прямо, а мікроРНК-181a обернено залежала від GG ($r=0,58$ та $-0,55$, відповідно).

Таблиця 5.4

Кореляційний аналіз між показниками циркулюючих мікроРНК, задіяних в задіяних до регуляції генів ремоделювання кісткового матриксу, з клініко-морфологічними характеристиками РПЗ

Характеристика	мікроРНК	
	-29b	-181a
Категорія Т за TNM	0,65*	-0,48
Категорія N за TNM	0,59*	-0,51
GG	0,58*	-0,55*
ІМТ	0,54	0,53
ЦД 2 типу	-0,55*	0,58*
МС	0,69*	-0,61*

Примітка. * $p < 0,05$

Таким чином, нами встановлено, що рівень експресії циркулюючої мікроРНК-29b прямо, а мікроРНК-181a зворотно залежить від таких показників злоякісності РПЗ як Т за TNM, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, GG, а також асоціюється з наявністю МС та його окремих складових.

5.3. Зв'язок експресії циркулюючих мікроРНК із ризиком прогресії РПЗ залежно від GG та МС

Враховуючи отримані дані щодо зв'язку показників експресії циркулюючих мікроРНК-29b та мікроРНК-181a від GG та МС для

з'ясування значення порушень епігенетичної регуляції маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні метастатичної активності РПЗ, хворих загальної групи було розподілено на відповідні підгрупи залежно до основних клініко-патологічних параметрів (Табл. 5.5).

Як видно з даних, наведених у табл. 3.4, рецидив захворювання у загальній групі хворих протягом 3 років спостереження зафіксовано у 44 (53,0%) випадках серед яких у 25 (20,8%) пацієнтів було діагностовано наявність МС. Серед пацієнтів категорій GG 2-3 та GG 4-5 кількість хворих, у яких протягом 3 років діагностовано рецидив у вигляді метастазів у кісткову тканину, була приблизно однаковою і становила 19 (51,3%) та 25 (54,3%) відповідно.

При аналізі показників циркулюючих мікроРНК з'ясовано, що у загальній групі хворих, у яких розвинулись віддалені метастази, рівень мікроРНК-29 дорівнював $1,48 \pm 0,22$ у.о. і був у 1,63 рази більшим ніж у хворих без метастазів, в той час як експресія мікроРНК-181a, навпаки, була у 1,93 рази меншою і становила $3,11 \pm 0,47$ у.о.

Таблиця 5.5

Розподіл хворих на РПЗ залежно від наявності рецидиву з урахуванням GG та МС

Показник	Кількість хворих	
	N (%)	
Загальна кількість хворих	83 (100%)	
Рецидив у вигляді метастазів у кісткову тканину	M0	M1
	39 (47,0%)	44 (53,0%)
GG		
GG 2-3	18 (48,7%)	19 (51,3%)

GG 4-5	21 (45,7%)	25 (54,3%)
МС		
Діагностований	17 (14,1%)	25 (20,8%)
Відсутній	22 (18,3%)	19 (15,8%)

Виявлено, що середній рівень мікроРНК-29b та -181 в когорті хворих категорії GG 2-3 без віддалених метастазів становив $0,92 \pm 0,15$ та $6,09 \pm 0,91$ у.о., відповідно. У хворих із діагностованими протягом 3 років метастазами у кісткову аналогічні показники були у 1,4 рази вище та 1,34 рази нижче і дорівнювали $1,29 \pm 0,31$ та $4,37 \pm 0,65$ у.о., відповідно (Рис. 5.3).

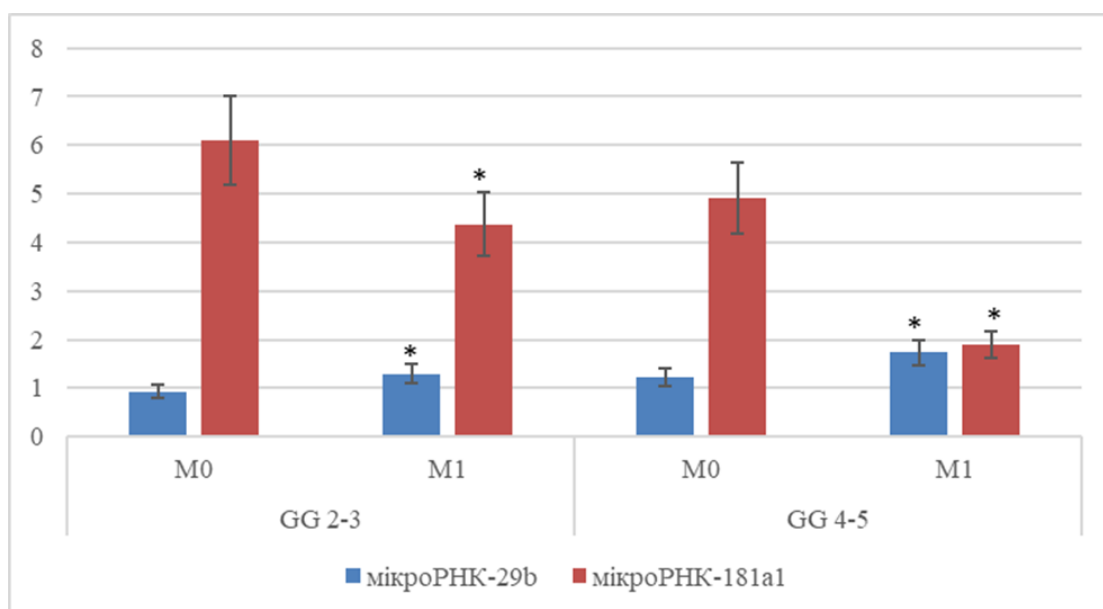


Рис. 5.3. Зв'язок показників експресії циркулюючих мікроРНК-29b та -181 із рецидивом РПЗ з урахуванням GG

* $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на РПЗ без метастазів

У хворих на РПЗ категорії GG 4-5, у яких протягом 3 років ідентифіковано рецидив РПЗ у вигляді кісткових метастазів, рівні мікроРНК-29b були у 1,43 рази вищими, а мікроРНК-181 – у 1,39 рази нижчими, порівняно з показниками пацієнтів без віддалених метастазів і становили $1,73 \pm 0,25$ та $1,89 \pm 0,28$ у.о., відповідно (Рис.5.4). З'ясовано, що у хворих з метастазами у кістки та діагностованим МС експресія мікроРНК-29b була у 1,4 рази вищою, ніж у пацієнтів без метастазів і дорівнювала $1,99 \pm 0,17$ у.о.

(Рис 5.4.). При цьому, експресія мікроРНК-181а у пацієнтів без МС з віддаленими метастазами була у 1,3 рази нижчою, ніж у хворих без метастазів і становила $5,3 \pm 0,59$ у.о.

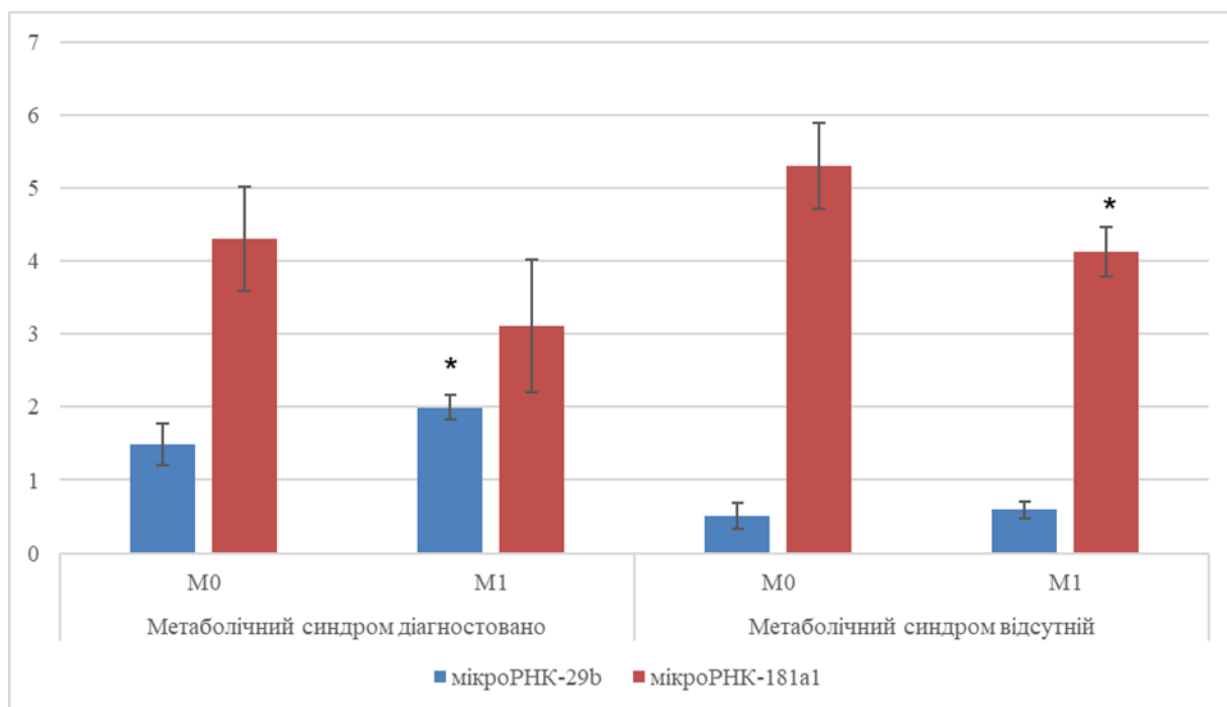


Рис.5.4. Зв'язок показників експресії циркулюючих мікроРНК-29b та -181 із рецидивом РПЗ з урахуванням наявності МС

* $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на РПЗ без метастазів

Аналіз показників безрецидивної виживаності у пацієнтів з РПЗ та ступенем агресивності перебігу захворювання GG 2-3 показав, що у хворих із профілем експресії циркулюючих мікроРНК-29b та -181а на рівні >1 у.о., та $<2,5$ визначалися у 2 рази частіше, ніж у хворих з експресією мікроРНК-29b та -181 на рівні <1 у.о., та $>3,7$ у.о. відповідно (Рис. 5.5).

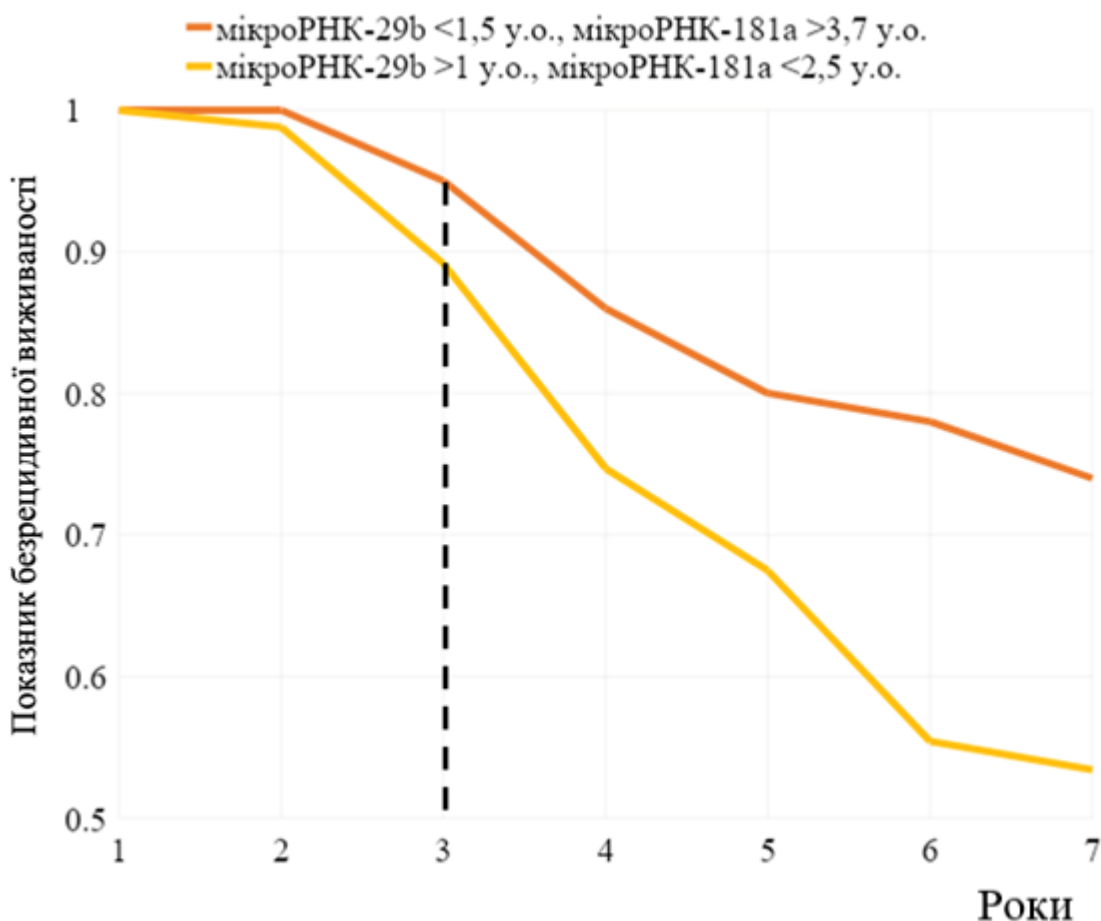


Рис. 5.5. Безрецидивна виживаність хворих на РПЗ GG 2-3 залежно від показників експресії циркулюючих мікроРНК

Підвищення у 1,7 разів показників безрецидивної виживаності зафіксовано що у хворих на РПЗ категорії GG 4-5 за наявності експресії мікроРНК-29b та - 181 < 1,5 у.о., та > 5 у.о., порівняно з пацієнтами із профілем експресії мікроРНК-29b та -181 > 1,5 у.о., та < 3,12 у.о, відповідно (Рис. 5.6.).

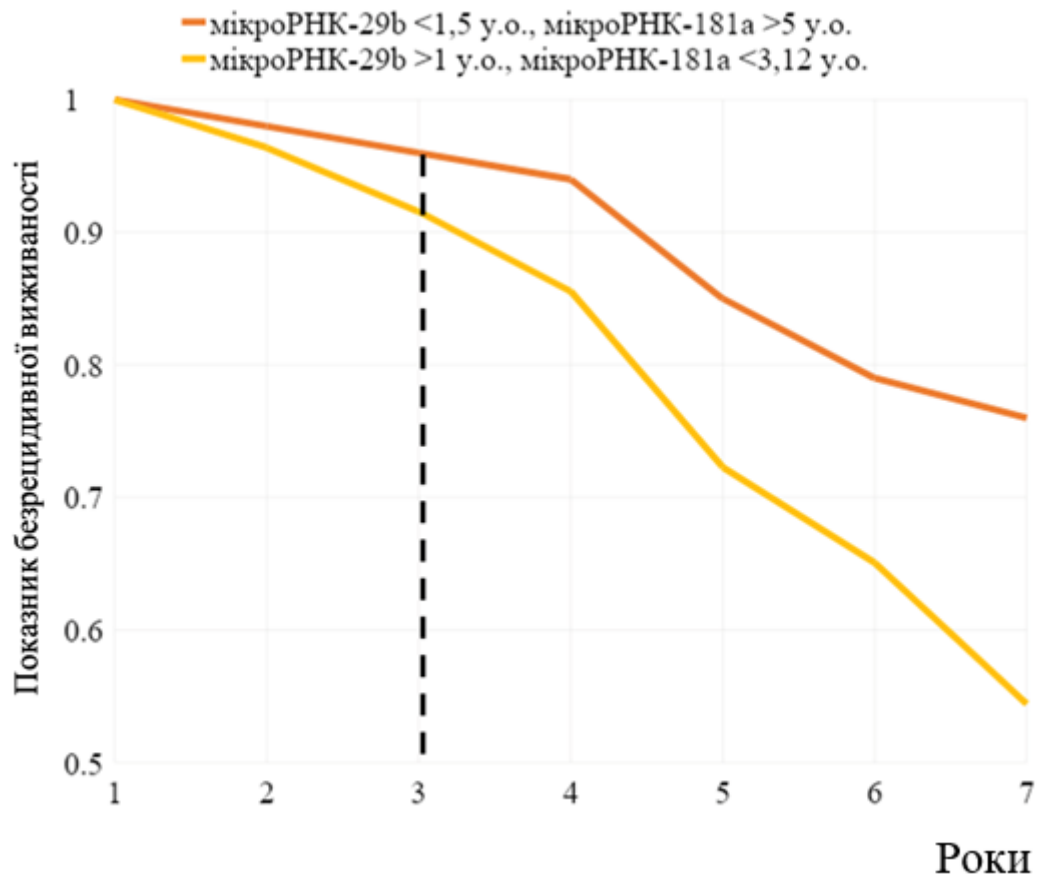


Рис. 5.6. Безрецидивна виживаність хворих на РПЗ GG 4-5 залежно від показників експресії циркулюючих мікроРНК

При аналізі показників безрецидивної виживаності пацієнтів залежно від наявності МС, з'ясовано, що у хворих на РПЗ із МС з профілем експресії мікроРНК-29b та -181 $> 1,5$ у.о., та < 3 у.о., рецидиви захворювання у вигляді кісткових метастазів визначаються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 $< 1,5$ у.о., та $> 3,5$ у.о., відповідно (Рис. 5.7.)

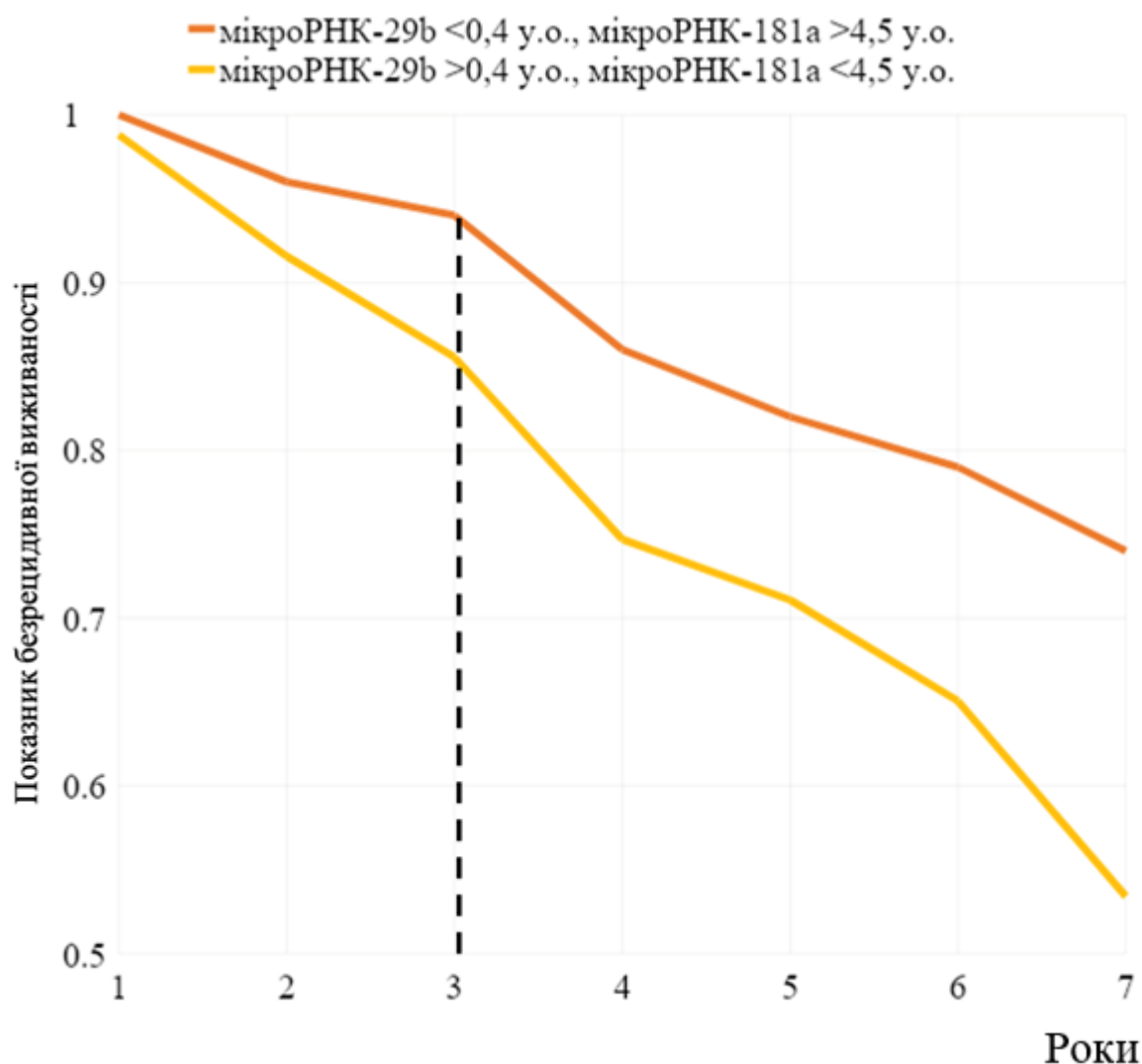


Рис. 5.7. Безрецидивна виживаність хворих на РПЗ з МС в залежності від показників експресії циркулюючих мікроРНК

Аналогічну тенденцію до зниження показників безрецидивної виживаності залежно від співвідношення експресії циркулюючих мікроРНК встановлено у хворих на РПЗ за відсутності МС. Як видно з даних, наведених на рис. 5.8, безрецидивна виживаність пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 < 0,45 у.о., та > 4,5 у.о., була на 28% більшою, порівняно з хворими із високими рівнями мікроРНК-29b та низькими показниками мікроРНК -181 (> 0,4 у.о., та < 4,5 у.о., відповідно).

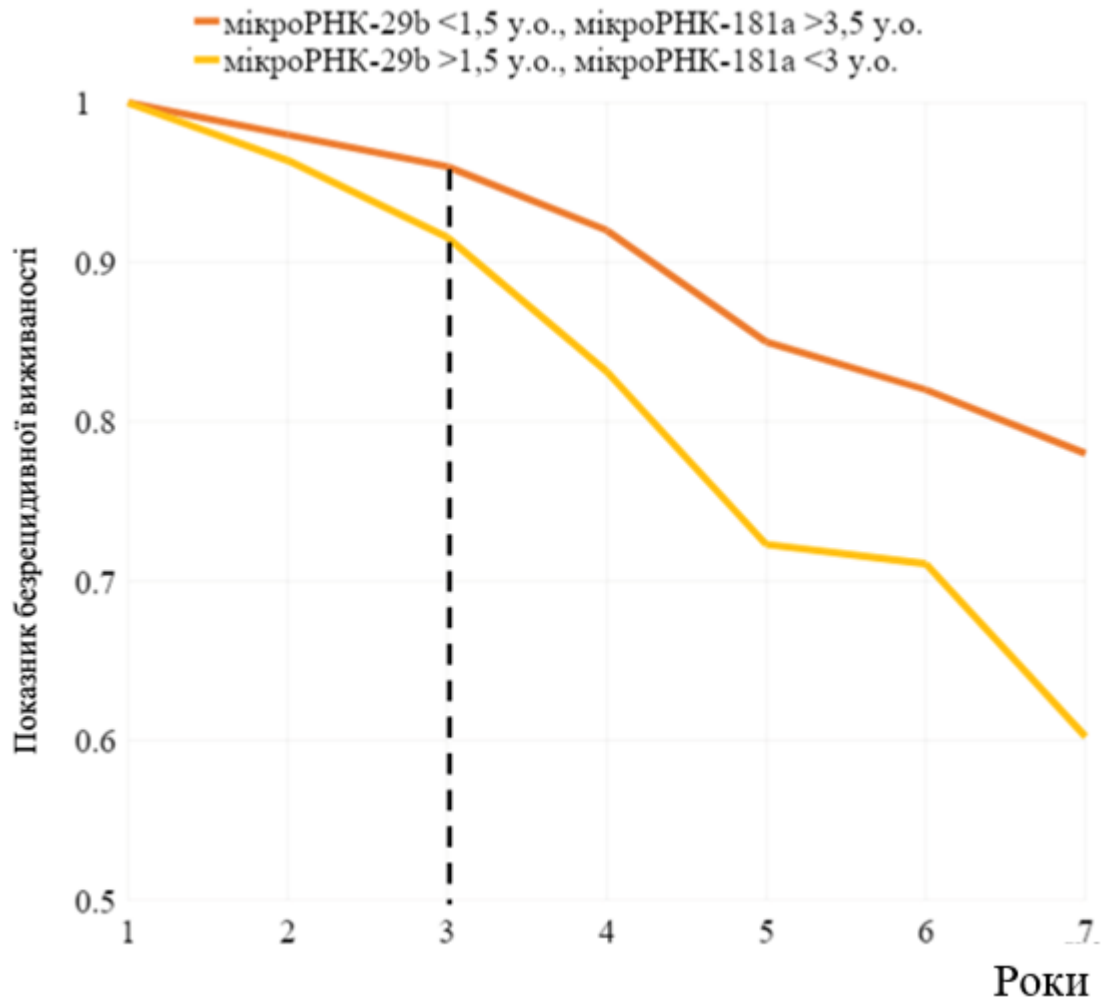


Рис. 5.8. Безрецидивна виживаність хворих на РПЗ без МС в залежності від показників експресії циркулюючих мікроРНК

Підсумки

Встановлено, що середній рівень циркулюючих мікроРНК-29b та мікроРНК-181a, які беруть участь у регуляції експресії генів ремоделювання кісткової тканини, становить $1,10 \pm 0,32$ у.о. та $4,30 \pm 1,01$ у.о. відповідно. Виявлено прямий кореляційний зв'язок показників експресії циркулюючої мікроРНК-29b із такими показниками злоякісності РПЗ як категорії T та N ($r=0,65$ та $r=0,59$ відповідно) за TNM та GG ($r=0,58$). Встановлено обернену кореляційну залежність рівня циркулюючої мікроРНК-181a від категорії GG ($r=-0,55$). При аналізі асоціації експресії

досліджуваних мікроРНК у сироватці крові хворих на РПЗ із показниками вуглеводного обміну, доведено, що наявність МС асоціюється з високим рівнем мікроРНК-29b на тлі зниження рівня мікроРНК-181a (у 3,84 та 1,41 рази відповідно). При цьому, показники циркулюючих мікроРНК-29b та мікроРНК-181a у пацієнтів з ІМТ >30 були у 1,79 та у 2,23 рази вище, ніж у хворих з ІМТ <30, а у пацієнтів із діагностованим ЦД 2 типу рівні мікроРНК-29b та мікроРНК-181a були у 1,32 та 2,03 рази вище, порівняно із хворими без ЦД 2 типу. Показано, що у хворих, у яких протягом 3 років спостереження розвинулись віддалені метастази, показники мікроРНК-29b та мікроРНК-181a становили $1,48 \pm 0,22$ у.о. та $3,11 \pm 0,47$ у.о., що у 1,63 рази більше та у 1,93 рази менше, відповідно, порівняно з аналогічними значеннями пацієнтів без метастазів. Встановлено, що рецидиви захворювання у групі пацієнтів GG 2-3 із профілем експресії циркулюючих мікроРНК-29b та -181a на рівні >1 у.о., та <2,5 визначалися у 2 рази частіше, ніж у хворих з експресією мікроРНК-29b та -181 на рівні <1 у.о., та >3,7 у.о. відповідно. У хворих на РПЗ категорії GG 4-5 достовірно вищі показники безрецидивної виживаності зафіксовано для пацієнтів із експресією мікроРНК-29b та -181 <1,5 у.о., та >5 у.о., порівняно з пацієнтами із експресією мікроРНК-29b та -181 > 1,5 у.о., та <3,12 у.о., відповідно. Виявлено, що у хворих на РПЗ із МС з профілем експресії мікроРНК-29b та -181 > 1,5 у.о., та <3 у.о., метастази розвиваються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 <1,5 у.о., та >3,5 у.о., відповідно. У хворих без МС підвищення безрецидивної виживаності на 28% зафіксовано за умов експресії мікроРНК-29b та -181 на рівні <0,45 у.о., та >4,5 у.о., порівняно з пацієнтами із вищими рівнями мікроРНК-29b та низькими показниками мікроРНК -181 (> 0,4 у.о., та <4,5 у.о., відповідно).

Результати досліджень, представлені у розділі 5 опубліковано у [98, 120].

РОЗДІЛ 6

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ПРОГРЕСІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З НАЯВНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Здоров'я населення є визначальним результатом соціально-економічного розвитку країни, роботи органів державотворення та є надскладною мультифакторною проблемою, що характеризується комплексом різноманітних за своїм впливом показників, які переплітаються між собою. Стрімкий розвиток суспільства в плані науково-технічного прогресу, економічних та соціальних процесів забезпечує швидку зміну парадигми підходів до профілактики, діагностики та лікування хворих на злоякісні новоутворення.

Зміни у харчуванні та розвиток МС безпосередньо впливають на розвиток агресивний перебіг РПЗ. Недоліки в харчуванні, такі як велика кількість висококалорійних продуктів, надмірне споживання цукрів та наявність оброблених продуктів харчування можуть сприяти надмірному підвищенню ваги та ожирінню. Це, в свою чергу, пов'язане з розвитком МС, який асоціюється з розвитком інсулінорезистентності, наявністю ожиріння та дисліпідемії, що впливає на зміну полярності клітини та тканин організму. Подальший розвиток інсулінорезистентності сприяє виникненню хронічних запальних процесів та стимуляції росту злоякісно-трансформованих клітин. Недостатня кількість овочів та фруктів, багатих антиоксидантами та іншими корисними речовинами, може знижувати природний захист організму від окислювального стресу та пошкоджень ДНК.

Процес старіння населення призводить до збільшення випадків РПЗ, за даними Національного канцер-реєстру України приріст захворюваності на

РПЗ у 2021 році склав 12,7% нових випадків, що в свою чергу може вплинути на соціально-економічний ландшафт суспільства. Старіння населення призводить до зростання витрат на діагностику та лікування цього виду раку, що ставить під загрозу економічну стійкість системи охорони здоров'я. Розвиток РПЗ критично впливає на економіку через втрату робочої сили та збільшення витрат на медичну допомогу. Пацієнти, які стикаються з цим захворюванням, потребують тривалого та висококваліфікованого лікування, що може призвести до зменшення продуктивності праці та підвищення витрат на їхнє соціальне забезпечення. Якість життя пацієнтів із РПЗ залежить від низки фізичних та емоційних факторів, пов'язаних із власне захворюванням та його лікуванням. Дані Національного канцер-реєстру України свідчать, що 95% пацієнтів з діагностованим РПЗ складають вікову групу 60 років і вище. Застосування нових технологій та методів лікування може покращити прогнозування перебігу РПЗ. Важливим викликом залишається забезпечення доступу до діагностики та лікування населення України в умовах пандемій вірусних інфекцій з 2019 року, а також розв'язаної війни росією з 2014 та широкомасштабного вторгнення 2022 року.

Основними причинами втрати працездатності, внаслідок захворювань сечостатевої системи, можуть бути наступні стани з відповідними до них групами:

- I та II групи інвалідності встановлюються при наявності у пацієнтів злоякісних новоутворень та подальшим рецидивом захворювання або метастазуванням, що як наслідок призводить до важкого загального стану з вираженими проявами інтоксикації, кахексії та розпадом пухлини;
- III група інвалідності встановлюється при наявності гістологічно-підтвердженого злоякісного новотворення.

Однією з основних причин інвалідності при РПЗ є прогресія захворювання з розвитком КМ. Наявність МС у пацієнтів з РПЗ є одним із факторів агресивності його перебігу, що було доведено низкою проведених досліджень.

РПЕ є золотим стандартом лікування пацієнтів на локалізований РПЗ. В залежності від пато-гістологічного типу РПЗ, рівня загального ПСА та даних рентгенологічних обстежень, пацієнти мають різні показники агресивності перебігу захворювання, які визначають прогноз перебігу пухлинного процесу та якість життя, а також корелюють з показниками безрецидивної та загальної виживаності хворих.

В свою чергу, згідно з результатами дослідження якості життя та показників виживаності серед 79 хворих з наявним МС та РПЗ після проведеної РПЕ у 35 (44,3%) діагностовано розвиток кісткових або вісцеральних метастазів. Серед 35 пацієнтів із розвитком КМ у 27 (77,1 %) випадках зафіксовано наявність МС тоді як 8 (22,9 %) пацієнтів ознаки МС відсутні. У 17 (48,5%) хворих на РПЗ ідентифіковано наявність КМ у поєднанні з вісцеральним метастазами, при тому, що МС виявлено у переважної більшості даної когорти хворих - 11 (64,7%) осіб.

У групі пацієнтів помірного ризику (GG2-3) з 37 хворих на РПЗ КМ розвинулись у 12 (32,4%) пацієнтів, а у 25 (67,6%) вони були відсутні. Співвідношення наявності МС було відповідно: 7 (18,9%) до 5 (13,5%).

Аналіз підгрупи з 42 хворих високої групи ризику (GG 4-5) встановив наявність КМ у 23 (54,7%) та їх відсутність в 19 (45,3%), в той час як МС спостерігався у 20 (47,6%) та 9 (21,4%) випадках.

Медіана безрецидивної виживаності пацієнтів з GG 2-3 з розвитком КМ склала 26 місяців. Співвідношення результатів залежно від наявності МС показали, що у пацієнтів з МС медіана склала – 26 міс., а без МС – 30 міс. В той час медіана безрецидивної виживаності пацієнтів з GG 4-5 з КМ склала 15 міс., при наявності МС – 17 міс., а за його відсутності – 19 міс.

Аналізуючи медіану загальної виживаності хворих із GG 2-3 з розвинутими КМ, відмічено середній показник у 44 міс., при наявному МС – 44, а за його відсутності – 47 місяців. У групі GG 4-5 показник загальної виживаності склав 34 міс., тоді як у підгрупах з наявністю МС – 35 міс., без МС – 46 міс..

Дослідження якості життя наочно продемонструвало зниження загального стану здоров'я пацієнтів з діагностованим РПЗ до проведення РПЕ та на момент розвитку КМ на 20,33 %, основні складові погіршення загально стану пацієнтів такі як соціальний статус - знизилися на 24,47 %, втома не перевищувала 1 балу по шкалі опитувальника, безсоння погіршилось на 13,28 % та фінансові труднощі, що безпосередньо впливають на якість життя, погіршились на 38,67 %. Всі ці компоненти здоров'я є критично важливими для пацієнтів та є показниками якості життя, що необхідно враховувати під час вибору тактики менеджменту захворювання.

З огляду на вище зазначене, проаналізована економічна ефективність лікування хворих на РПЗ з моменту розвитку КМ та за наявності МС. Згідно до сучасних стандартів лікування хворих на локалізований РПЗ у всіх 79 (100 %) випадках було проведено РПЕ зі стандартною тазовою лімфаденектомією. За наявності МС пацієнти отримували додаткову терапію (враховуючи тип цукрового діабету) у вигляді антидіабетичних препаратів (метформін 1000 мг 2 рази на добу) або інсулінотерапію. Променева терапія в ад'ювантному режимі не проводилася. Розвиток КМ у 35 пацієнтів було підтверджено згідно даних проведеної КТ та остеосцинтиграфії. В подальшому, дана група пацієнтів отримувала системне лікування агоністами лютенізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГ-РГ) (гозерелін, лейпрорелін, трипторелін) – 1 раз на 3 місяці, з проведенням хіміотерапії таксанами (доцетаксел) з преднізолоном або інгібіторами синтезу андрогенів (абіратерон) з преднізолоном або (при задовільних фінансових можливостях) отримували інгібітори андрогенних рецепторів (ензалутамід, апалутамід). Для підтримання процесів ремодуляції кісткової тканини призначали бісфосфонати (1 раз на 4 тижні) (золедронова або ібадронова кислота) або IgG2 моноклональні антитіла до рецептора активатора ядерного фактору κВ (деносумаб), з додаванням препаратів кальцію та вітаміну Д3. Варто зазначити, що терапія антиандрогенними засобами призначалась позитивно і зміна тактики терапії проводилась при умовах непереносимості препаратів та

прогресії захворювання. Після розвитку КМ РПЗ пацієнти отримували від держави щомісячну соціальну допомогу у зв'язку із встановленням ступеня втрати працездатності (виходу на інвалідність).

Проведено приблизний підрахунок економічної ефективності ранньої діагностики та лікування хворих на момент розвитку прогресії захворювання з розвитком КМ:

- в рамках проведеного дослідження 83 хворим безкоштовно проведено імуногістохімічне дослідження, щодо визначення експресії OPN та ON у тканині РПЗ. Цінова політика при проведенні даного дослідження вартувала би приблизно 60 тис. грн. ($158 \times 382 \text{ грн.} = 60\,356 \text{ грн.}$);

- 20 хворих з МС, в середньому протягом 10 років, отримували метформін, що коштувало приблизно 240 тис. грн. ($20 \times (120 \times 100 \text{ грн.}) = 240\,000 \text{ грн.}$);

- 7 хворих з МС, в середньому протягом 10 років, отримували інсулін, що коштувало приблизно 1,6 млн. грн. ($7 \times (120 \times 2000 \text{ грн.}) = 1\,680\,000 \text{ грн.}$);

- 35 хворих, в середньому протягом 2-х років, отримували агоністи ЛГ-РГ, що коштувало приблизно 1,3 млн. грн. ($32 \times (8 \times 5200 \text{ грн.}) = 1\,331\,200 \text{ грн.}$);

- 35 хворих отримали 6 курсів хіміотерапії доцетакселом з преднізолоном, що коштувало приблизно 756 тис. грн. ($35 \times ((6 \times 3480 \text{ грн.}) + (6 \times 120 \text{ грн.})) = 756\,000 \text{ грн.}$);

- 19 хворих, в середньому протягом 1 року, отримували абіратерон з преднізолоном, що коштувало приблизно 6,4 млн. грн. ($19 \times (12 \times 28\,000 \text{ грн.}) = 6\,384\,000 \text{ грн.}$);

- 9 хворих, в середньому протягом 1 року, отримували ензалутамід, що коштувало приблизно 4,5 млн. грн. ($9 \times (12 \times 42\,000 \text{ грн.}) = 4\,536\,000 \text{ грн.}$);

– 23 хворих, в середньому протягом 2-х років, отримували бісфосфонати, що коштувало приблизно 600 тис. грн. ($23 \times (24 \times 1100 \text{ грн.}) = 607\,200 \text{ грн.}$);

– 12 хворих, в середньому протягом 2-х років, отримували деносумаб, що коштувало приблизно 2,9 млн. грн. ($12 \times (24 \times 10\,000 \text{ грн.}) = 2\,880\,000 \text{ грн.}$);

– 10 хворих не вийшли на інвалідність та не отримували щомісячну соціальну допомогу, зекономивши державі щорічно близько 300 тис. грн. ($10 \text{ хворих} \times (12 \text{ міс.} \times 2500 \text{ грн.}) = 300\,000 \text{ грн.}$);

– 18 хворих продовжили працювати та платити 19,5 % податкового збору, приносячи дохід державі близько 648 тис. грн. ($18 \text{ хворих} \times (12 \text{ міс.} \times 3000 \text{ грн.}) = 648\,000 \text{ грн.}$);

– 25 хворих отримали ту чи іншу групу інвалідності та отримували щомісячну фінансову допомогу від держави на загальну суму близько – 750 тис. грн ($25 \text{ хворих} (12 \text{ міс.} \times 2500 \text{ грн.}) = 750\,000 \text{ грн.}$);

Визначення експресії OPN та ON у матеріалі передміхурової залози після РПЕ у пацієнтів із верифікованим РПЗ дасть можливість провести ранню діагностику КМ РПЗ та розпочати превентивне лікування, що вплине на зменшення витрат на додаткові діагностичні та лікувальні методи, а також підвищить тривалість та якість життя пацієнтів. Соціальна ефективність пацієнтів буде вищою за рахунок можливості початку превентивної терапії КМ РПЗ та збереже їх працездатність внаслідок відсутності необхідності відриву від подальшої професійної діяльності.

Співставивши загальні витрати на лікування та виплату соціальної допомоги хворим на РПЗ, а також економію коштів держави внаслідок їх подальшої праці та внеску до бюджету сплаченими податками, щорічно держава буде економити близько 4 млн грн.

В Україні щороку діагностується близько 7200 нових випадків захворювання на РПЗ, при цьому у 33 % випадків – первинно-метастатична форма та IV стадія захворювання, яка вимагає призначення гормональної,

антиандрогенної терапії чи хіміотерапії та терапії бісфосфонатами. Результати дослідження довели високу чутливість методу до розвитку КМ РПЗ та з огляду на дешевизну методу він може бути широко застосований у всіх пацієнтів на РПЗ, особливо із наявним МС, з метою комплексного підходу до ранньої діагностики та складання плану подальшого обстеження і лікування у пацієнтів з помірним та високим ризиком прогресії РПЗ, що покращить якість та тривалість життя пацієнтів, а також збереже кошти держави на лікування даної когорти хворих на РПЗ.

Результати досліджень, представлені у розділі 6 опубліковано у [132]

РОЗДІЛ 7

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз літератури з питань діагностики КМ у пацієнтів на РПЗ з наявним та відсутнім МС свідчить, що низка патологічних станів, що супроводжує МС, таких як абдомінальне ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія і т.д. супроводжують незворотні патофізіологічні стани, які стимулюють зміни у процесах ремодуляції та мінералізації кісткової тканини, а також призводять до створення «метастатичних ніш» [133-136].

«Золотим» стандартом лікування локалізованого РПЗ є проведення РПЕ [137, 138]. Залежно від ступеня ризику прогресії РПЗ, після проведення РПЕ, варіанти подальшого ведення хворих суттєво відрізняються, але в основі контрольних обстежень лежать клініко-рентгенологічні обстеження (СКТ, остеосцинтиграфія) та динамічне спостереження за рівнем загального ПСА сироватки крові. Ризик розвитку рецидиву РПЗ оцінюється за такими показниками як рівень загального ПСА, пухлинне стадіювання, ступінь агресивності за Глісоном та статус хірургічних країв після РПЕ [139-141]. Дані показники розцінюються як клінічні предиктори розвитку рецидиву РПЗ метастатичного та неметастатичного генезу. Однак наявність метаболічного дисбалансу вносить велику лепту в агресивність перебігу РПЗ на етапі ініціації неопластичного процесу та екстравазації метастатичних вогнищ з імплантацією їх в метаболічно-зрушені ділянки кісткової тканини [93, 142-145].

Процесу прогресії РПЗ передують гормональні, молекулярно-біологічні та епігенетичні порушення. Офіційно-затвердженим маркером, з 1994 року, даних процесів, є зміни рівню загального ПСА, що іменуються як

біохімічний рецидив. Підвищення рівня загального ПСА вище 0,1 нг/мл при двох послідовних визначеннях не раніше ніж протягом 6 тижнів є ознакою ймовірної прогресії РПЗ із розвитком локального рецидиву та/або «мікро-метастатичного» процесу [146-148].

Однією із причин розвитку біохімічного рецидиву РПЗ та КМ є порушення метаболічного статусу організму, за рахунок дерегуляції ланок ліпогенезу та стероїдогенезу на клітинному та організмовому рівнях та супроводжується розвитком ожиріння, ішемічної хвороби серця та/або гіпертонічної хвороби, цукрового діабету. Сукупність даних патологічних ознак визначає наявність у пацієнта МС або синдрому інсулінової резистентності, який вперше описано G.M. Reaven у 1988 році, як «Syndrome X» [149].

Існує безліч теорій, щодо ролі МС у розвитку та прогресії РПЗ. Підвищений рівень інсуліну, IGF-1, IGFBP-1 та С-пептиду визначено як важливі предиктори розвитку рецидиву РПЗ. Вплив цих пептидів ініціює тригерні каскади фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/Akt, Ras/MAPK, mTOR, циклооксигенази-2 та S6 кінази. Дані шляхи активують низку генів/ензимів ліпогенезу, синтезу холестерину та стероїдогенезу. Тоді як інсулін прискорює ліпогенез та стероїдогенез у клітинах РПЗ. Відомо, що жирова тканина відіграє роль своєрідного ендокринного органу, який впливає не тільки на підвищення рівня інсуліну, а й IGF-1, естрогену та лептину, але й на зниження концентрації адипонектину та тестостерону. Продемонстровано, що лептин стимулює проліферацію та зниження апоптозу пухлинних клітин, а адипонектин виконує протилежну дію. Гіперхолестеролемія є основним компонентом МС, що може стимулювати ріст пухлинних клітин РПЗ за рахунок ліпідних медіаторів запалення, таких як арахідонова кислота, ейкозаноїди, простаноїди та лейкотрієни та спричиняти прогресію пухлинного процесу [150, 151].

Перший етап нашого дослідження був спрямований на встановлення ролі МС у прогресії РПЗ та розвитку КМ. Згідно отриманих нами результатів,

наявність МС відмічено у 130 (24,9 %), а його відсутність у 391 (75,1 %) хворих на локалізований РПЗ II-IV стадії помірного (GG 2-3) та високого (GG 4-5) ризику прогресії. Середні показники основних клініко-лабораторних показників у групі хворих наявним МС склали: обвід талії – $106,2 \pm 7,0$ см, середній артеріальний тиск – $143,0 \pm 18,0 / 94,0 \pm 7,0$, рівень тригліцеридів – $1,92 \pm 0,34$, рівень ліпопротеїнів високої щільності – $1,23 \pm 0,37$, рівень глюкози сироватки крові натще серце – $6,7 \pm 1,59$. На противагу цьому у пацієнтів без МС аналогічні показники становили: обвід талії – $82,3 \pm 5,3$ см, середній артеріальний тиск – $125,0 \pm 13,0 / 74,0 \pm 5,0$, рівень тригліцеридів – $1,39 \pm 0,08$, рівень ліпопротеїнів високої щільності – $1,31 \pm 0,09$, рівень глюкози сироватки крові – $4,86 \pm 0,9$.

Аналіз клініко-морфологічних даних 521 учасника дослідження на локалізований РПЗ показав наступні результати. Ініціальні середні показники загального ПСА склали – 10,6 нг/мл та 21,6 нг/мл у групах з помірним та високим ризиком прогресії та без КМ, відповідно. У той же час у хворих на РПЗ з помірним та високим ризиком прогресії у яких було діагностовано розвиток КМ середній ініціальний рівень загального ПСА становив 19,8 нг/мл та 25,7 нг/мл відповідно.

Одним із вагомих факторів впливу МС на розвиток прогресії РПЗ з розвитком КМ є аналіз безрецидивної виживаності пацієнтів. Медіана часу безрецидивної виживаності склала у хворих на РПЗ із помірним ризиком прогресії (GG 2-3) складала 26 місяців та 16 місяців у пацієнтів групи високого ризику (GG 4-5). Варто зазначити, що у всіх пацієнтів із наявним МС спостерігалась прогресія захворювання (GG 2-5) у вигляді розвитку біохімічного рецидиву та/або КМ, на противагу цьому у хворих без МС у 75,8% випадків прогресії захворювання не було відмічено.

Аналіз основних лабораторних маркерів прогресії РПЗ із розвитком КМ показав наступні результати: середні показники ЛФ у хворих без розвитку КМ – $83,45 \pm 41,32$ Од/л з розвитком КМ – $239,18 \pm 39,1$ Од/л, середній рівень

кальцію у тотожних групах порівняння склав: $2,12 \pm 0,14$ ммоль/л та $2,57 \pm 0,78$ ммоль/л, середній рівень гемоглобіну: $121,44 \pm 20,7$ г/л та $92,11 \pm 17,31$ г/л.

Результати проведеного аналізу свідчать про клінічно-значимий вплив МС на агресивність перебігу РПЗ та ранній розвиток КМ, що відображається на низьких показниках медіани безрецидивної виживаності хворих. Зміни метаболічного профілю ЗН стимулюють метастатичний процес за рахунок посилення ліпогенезу та гліюконеогенезу з подальшим розвитком ранньої інсуліно-резистентності, що обумовлюється підвищенням рівня лептину, хемерину на тлі зниження рівня адипонектину та оментину і порушення тканинного стероїдогенезу. В свою чергу, перераховані зміни призводять до стимуляції андрогенної активності та підвищення рівня проліферації злоякісно-трансформованих клітин РПЗ, як в первинному так і метастатичних сайтах. Вплив компенсаторної гіперінсулінемії, внаслідок перманентного гіперглікемічного стану, призводить до запуску катаболічних процесів, що супроводжується виникненням негативного балансу рівнів кальцію та зниження реабсорбції його у ниркових канальцях. У кістковій тканині порушується процес ремодулювання та переважає процес остеокластогенезу над остеобластогенезом. Поступове зменшення об'єму кісткової тканини та активна проліферація клітин РПЗ у сприятливих для КМ ділянках кісткової тканини призводить до промоції патологічних каскадів розвитку РПЗ, що спонукає до підвищення рівня основних клініко-лабораторних маркерів розвитку КМ РПЗ.

Наступним етапом проведення дослідження в рамках виконання дисертаційної роботи було визначення групи хворих у яких розвинулися КМ РПЗ. Прогресію захворювання РПЗ з розвитком КМ відмічено у 44 пацієнтів, на противагу яким було включено до дослідження групу порівняння без розвитку КМ, які склали 39 хворих. Загальна кількість учасників дослідження склала – 83 хворих. На основі клініко-лабораторних показників МС діагностовано у 42 (50,6%) пацієнтів. Цукровий діабет 2 типу відмічено у 14 (16,9%) пацієнтів. Розподіл учасників цього етапу дослідження з огляду на

морфологічну класифікацію був наступним: GG2 – 32 (38,55%), GG3 – 5 (6%), GG4 – 32 (38,55%), GG5 – 14 (16,9%).

Наступним етапом проведено оцінку післяопераційного патогістологічного матеріалу обраних хворих на локалізований РПЗ та проведення дослідження експресії OPN та ON, що кодуються генами *SPP1* та *SPARC*, відповідно. Також, з метою визначення порушень епігенетичної регуляції вище вказаних генів та розвитку КМ проведена оцінка рівнів мікроРНК-29b та мікроРНК-181a в сироватці крові.

Встановлено, що рівень експресії OPN у матеріалі пацієнтів з GG 2-3 без КМ при наявному МС становив 178,6 балів H-Score, тоді як відсутності МС – 156,6 балів H-Score. У тканині РПЗ пацієнтів з GG 2-3 у яких було діагностовано розвиток КМ за наявності МС рівень експресії OPN становив 229,4 балів H-Score та був достовірно вищим порівняно із аналогічним показником у хворих без МС – 189 балів H-Score. При оцінці підгрупи пацієнтів з GG 4-5 без розвитку КМ при наявному МС, рівень експресії OPN становив – 175,8 балів H-Score на противагу пацієнтам без МС – 148,1 балів H-Score. Підгрупа пацієнтів з GG 4,5 з розвитком КМ при наявному МС – 248,8 H-Score та відсутньому МС – 210,3 балів H-Score.

Кількісних аналіз показників експресії ON у тканині РПЗ встановив, що рівень експресії у матеріалі пацієнтів з GG 2-3 без розвитку КМ при наявному МС становив – 178,4 балів H-Score та відсутньому МС – 175,6 балів H-Score. Пацієнти з GG 2-3 та розвитком КМ при наявному МС – 216,7 балів H-Score, при відсутньому МС – 176,0 балів H-Score. Підгрупа пацієнтів з GG 4-5 без розвитку КМ при наявному МС: рівень експресії ON – 157,5 балів H-Score, пацієнти без МС – 147,25 балів H-Score. Підгрупа хворих з GG 4-5 та подальшим розвитком КМ при наявному МС – 223,8 балів H-Score, відсутньому МС – 182,0 бали H-Score.

Аналіз безрецидивної виживаності у хворих на РПЗ із МС з профілем експресії OPN та ON > 200 балів H-Score показав, що метастази розвиваються на 28% частіше, ніж у пацієнтів з показниками OPN та ON < 200 балів H-

Score, відповідно. У хворих без МС відмічено підвищення безрецидивної виживаності на 21%, що зафіксовано за умов експресії OPN та $ON > 150$ балів H-Score, порівняно із рівнями OPN та $ON < 150$ балів H-Score, відповідно.

Результати дослідження визначення експресії OPN та ON у тканині РПЗ після РПЕ підтверджують клінічне значення МС в стимуляції розвитку КМ, наслідком чого є високі рівні експресії матрицелюлярних протеїнів. OPN та ON є одними із ключових білків, що регулюють кістковий метаболізм та беруть важливу участь в ремодулюванні кісткової тканини, регуляції пухлинного росту та метастазування. Високий рівень експресії даних білків у пухлинній тканині хворих на РПЗ при наявності МС після РПЕ свідчить про їхнє важливе прогностичне значення в контексті прогнозування розвитку КМ РПЗ.

Заключним етапом дослідження було визначення рівнів мікроРНК-29b та мікроРНК-181a в сироватці крові у пацієнтів із локалізованим РПЗ перед проведенням РПЕ з метою визначення їх прогностичного потенціалу при розвитку КМ.

Провівши аналіз рівнів циркулюючих мікроРНК з наявністю МС та його окремих складових було встановлено, що МС асоціюється з високим рівнем мікроРНК- 29b та низьким рівнем мікроРНК-181a у сироватці крові хворих на РПЗ. При цьому, показники циркулюючих мікроРНК-29b та мікроРНК-181a у пацієнтів з $IMT > 30$ були у 1,79 та а - у 2,23 рази вище, ніж у хворих з $IMT < 30$, і становили $1,59 \pm 0,33$ та $5,98 \pm 1,02$ у.о., відповідно. В той час як у пацієнтів із діагностованим ЦД 2-го типу показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК- 181a були у 1,32 та 2,03 рази більшими, порівняно із хворими без ЦД та складала $1,56 \pm 0,234$ та $5,01 \pm 0,745$ у.о., відповідно.

Рецидиви захворювання у загальній групі хворих протягом 3 років спостереження розвинулись у 44 (53,0%) випадків серед яких у 25 (20,8%) пацієнтів було діагностовано наявність МС. Серед пацієнтів категорій GG 2-3 та GG 4-5 кількість хворих, у яких протягом 3 років діагностовано рецидив у

вигляді метастазів у кісткову тканину, була приблизно однаковою і становила 19 (51,3%) та 25 (54,3%) відповідно. При аналізі показників циркулюючих мікроРНК з'ясовано, що у загальній групі хворих, у яких розвинулись віддалені метастази, рівень мікроРНК-29 дорівнював $1,48 \pm 0,22$ у.о. і був у 1,63 рази більшим ніж у хворих без метастазів, в той час як експресія мікроРНК-181а, навпаки, була у 1,93 рази меншою і становила $3,11 \pm 0,47$ у.о. Виявлено, що середній рівень мікроРНК-29b та -181 в когорті хворих категорії GG 2-3 без віддалених метастазів становив $0,92 \pm 0,15$ та $6,09 \pm 0,91$ у.о., відповідно. У хворих із діагностованими протягом 3 років КМ аналогічні показники були у 1,4 рази вище та 1,34 рази нижче, відповідно. У хворих на РПЗ категорії GG 4-5, у яких протягом 3 років ідентифіковано рецидив РПЗ у вигляді КМ, рівні мікроРНК-29b були у 1,43 рази більше, а мікроРНК-181 – у 1,39 рази менше, порівняно з показниками пацієнтів без віддалених метастазів. З'ясовано, що у хворих з КМ та діагностованим МС експресія мікроРНК-29b була у 1,4 рази вищою, ніж у пацієнтів без метастазів і дорівнювала $1,99 \pm 0,17$ у.о.. При цьому, експресія мікроРНК-181а у пацієнтів без МС з віддаленими метастазами була у 1,3 рази нижчою, ніж у хворих без метастазів.

При аналізі показників безрецидивної виживаності пацієнтів залежно від наявності МС, з'ясовано, що у хворих на РПЗ із МС з профілем експресії мікроРНК-29b та -181 $> 1,5$ у.о., та < 3 у.о., рецидиви захворювання у вигляді КМ визначаються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 $< 1,5$ у.о., та $> 3,5$ у.о., відповідно. Аналогічну тенденцію до зниження показників безрецидивної виживаності залежно від співвідношення експресії циркулюючих мікроРНК встановлено у хворих на РПЗ за відсутності МС. Безрецидивна виживаність пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 $< 0,45$ у.о., та $> 4,5$ у.о., була на 28% вищою, порівняно з хворими із високими рівнями мікроРНК-29b та низькими показниками мікроРНК -181 ($> 0,4$ у.о., та $< 4,5$ у.о., відповідно).

Таким чином, на підставі проведеного комплексного дослідження нами встановлено, що МС є клінічно-значимим предиктором раннього розвитку КМ у пацієнтів із РПЗ. Статистичний аналіз 3-х річної безрецидивної виживаності хворих показав, що найгірші показники у хворих на РПЗ залежать від ряду факторів: наявності МС, високого ступеню диференціювання новоутворення та високих рівнів експресії OPN та ON у ПО матеріалі хворих на локалізований РПЗ, а також високі рівні експресії мікроРНК – 29b та мікро РНК 181a.

На основі отриманих даних розроблено алгоритм формування груп високого ризику РПЗ, що потребують динамічного спостереження та призначення індивідуалізованої тактики лікування, що зображено на рис. 7.1.

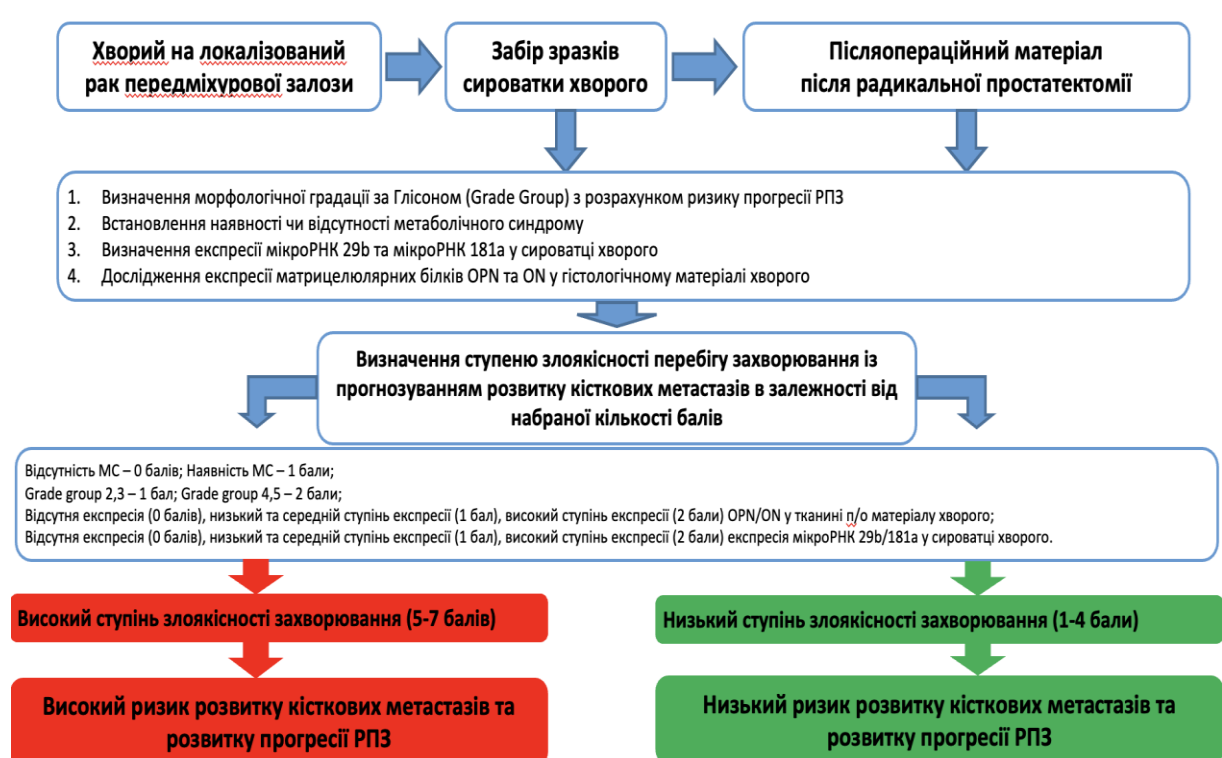


Рис. 7.1. Алгоритм формування груп високого ризику РПЗ для діагностики КМ

ВИСНОВКИ

Розробка підходів до підвищення ефективності лікування хворих на РПЗ шляхом індивідуалізованої оцінки ризику прогресії пухлинного процесу є пріоритетним напрямком сучасної онкології. Виявлення кісткових метастазів, як правило, відбувається вже на симптоматичній стадії, а наявні біологічні маркери, у тому числі й молекулярні, не виправдовують бажаних очікувань, особливо при прогнозуванні ризику їх виникнення. Дослідження останніх десятиріч спрямовані на пошуки більш досконалих і в той же час легко відтворюваних, доступних в клінічній практиці молекулярно-біологічних маркерів прогнозу та оптимізації протипухлинної терапії.

1. Аналіз клініко-патологічних та клініко-лабораторних показників дозволив встановити, що в групах пацієнтів без кісткових метастазів рівні загального ПСА становили при GG 2,3 - 10,6, при GG 4,5 - 21,6 нг/мл; за наявності кісткових метастазів — GG 2,3 - 19,8 та GG 4,5- 25,7 нг/мл відповідно. Серед пацієнтів з РПЗ категорії GG 2–5, периневральна інвазія виявлена у післяопераційному матеріалі 197 хворих, у 25 (12,4%) з яких розвинулись кісткові метастази. За відсутності периневральної інвазії метастази у кістки були виявлені за час спостереження у 5,9% пацієнтів. У пацієнтів із кістковими метастазами рівень активності ЛФ в сироватці крові майже вдвічі перевищує такий у пацієнтів без метастазів незалежно від ініціальних показників ПСА. Рівні ЛФ, кальцію та гемоглобіну є високоточними лабораторними маркерами розвитку кісткових метастазів. Медіана часу до розвитку кісткових метастазів склала 26 міс. у пацієнтів з GG 2,3 та 16 міс. у пацієнтів GG 4,5.
2. Доведено, що наявність метаболічного синдрому у пацієнтів з локалізованим РПЗ впливає на розвиток ранніх рецидивів захворювання.

При аналізі 521 пацієнта з локалізованим РПЗ GG 2-5 після проведеної РПЕ з наявним МС у 13,6% на противагу 8% хворих без метаболічного синдрому розвинулися кісткові метастази. При наявному метаболічному синдромі розвиток біохімічного рецидиву спостерігався у 56,1%, а за його відсутності у 42,4% хворих. Аналіз безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів на локалізований РПЗ, після проведеної РПЕ довів клінічно-значимий вплив метаболічного синдрому.

3. Встановлено, що рівень експресії OPN та ON у пухлинній тканині хворих з локалізованим РПЗ корелює із рівнем ПСА, шкалою Глісона, наявністю метаболічного синдрому та розвитком кісткових метастазів та не залежить від GG. Аналіз безрецидивної виживаності показав, що у хворих на РПЗ із метаболічним синдромом з високою експресією OPN та ON (> 200 у.о.) у пухлинній тканині метастази розвиваються на 28% частіше, ніж у пацієнтів з рівнем OPN та ON < 200 у.о., відповідно.
4. При аналізі асоціації експресії мікроРНК, що беруть участь у регуляції експресії OPN та ON, у сироватці крові хворих на РПЗ із вуглеводного обміну (тригліцериди, ліпопротеїди високої щільності, рівень глюкози), доведено, що наявність метаболічного синдрому асоціюється з високим рівнем мікроРНК-29b на тлі зниження рівня мікроРНК-181a (у 3,84 та 1,41 рази відповідно). При цьому, показники циркулюючих мікроРНК-29b та мікроРНК-181a у пацієнтів з ІМТ > 30 були у 1,79 та у 2,23 рази вище, ніж у хворих з ІМТ < 30 , а у пацієнтів із діагностованим ЦД 2 типу рівні мікроРНК-29b та мікроРНК-181a були у 1,32 та 2,03 рази вище, порівняно із хворими без ЦД 2 типу.
5. Встановлено, що рецидиви захворювання у групі пацієнтів GG 2-3 із рівнем експресії циркулюючих мікроРНК-29b та -181a на рівні > 1 у.о., та $< 2,5$, відповідно, визначалися у 2 рази частіше, ніж у хворих з експресією мікроРНК-29b та -181 на рівні < 1 у.о., та $> 3,7$ у.о., відповідно. У хворих на РПЗ категорії GG 4,5 достовірно вищі показники безрецидивної виживаності зафіксовано для пацієнтів із експресією мікроРНК-29b та -181

<1,5 у.о., та >5 у.о., відповідно, порівняно з пацієнтами із експресією мікроРНК-29b та -181 >1,5 у.о., та <3,12 у.о, відповідно.

6. Виявлено, що у хворих на РПЗ із метаболічним синдромом з профілем експресії мікроРНК-29b та -181 >1,5 у.о., та <3 у.о., метастази розвиваються на 32% частіше, ніж у пацієнтів з показниками мікроРНК-29b та -181 <1,5 у.о., та >3,5 у.о., відповідно. У хворих без метаболічного синдрому підвищення безрецидивної виживаності на 28% зафіксовано за умов експресії мікроРНК-29b та -181 на рівні <0,45 у.о., та >4,5 у.о., відповідно, порівняно з вищими рівнями мікроРНК-29b та низькими показниками мікроРНК -181 (> 0,4 у.о., та <4,5 у.о., відповідно).
7. На основі отриманих даних розроблено алгоритм формування груп високого ризику прогресії РПЗ, що потребують призначення індивідуалізованої тактики обстеження та лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для детальної характеристики пухлинного процесу у передміхуровій залозі та визначення його потенцій до віддаленого метастазування необхідним етапом комплексного обстеження хворих поряд із з'ясуванням індексу Глісона є визначення експресії матрицелюлярних протеїнів (OPN та ON) у тканині РПЗ.
2. Визначення показників циркулюючих мікроРНК-29b та -181 може бути використано для моніторингу пухлинного процесу та оптимізації персоналізованого лікування хворих на РПЗ, що забезпечує можливість вчасної корекції схем терапії та сприяє покращенню її результатів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Kensler KH, Rebbeck TR. (2020). Cancer progress and priorities: prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 29(2), 267-277. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0412>
3. Chhikara BS, Parang K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1), 451-451.
4. De Silva F, Alcorn J. (2022). A tale of two cancers: A current concise overview of breast and prostate cancer. *Cancers*, 14(12), 2954. <https://doi.org/10.3390/cancers14122954>
5. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(1), 12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
6. Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoag J, Wright JD, Sedrakyan A. (2017). Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA oncology*, 3(5), 705-707. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5465>
7. Wong SK, Mohamad NV, Giaze TR, Chin KY, Mohamed N, Ima-Nirwana S. (2019). Prostate cancer and bone metastases: the underlying mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 20(10), 2587. <https://doi.org/10.3390/ijms20102587>
8. Dong L, Zieren RC, Xue W, de Reijke TM, Pienta KJ. (2019). Metastatic prostate cancer remains incurable, why? *Asian journal of urology*, 6(1), 26-41. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.11.005>
9. Hao Y, Zhang F, Ma Y, Luo Y, Zhang Y, Yang N, Li J. (2023). Potential biomarkers for the early detection of bone metastases. *Frontiers in Oncology*, 13, 1188357. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1188357>

10. Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, Sebastianelli A, Salvi M, Vignozzi L, Serni S. (2017). Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 20(2), 146-155. <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.1>
11. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Giugliano D. (2013). Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*, 36, 132-139. <https://doi.org/10.1007/BF03346748>
12. Ahmad F, Cherukuri MK, Choyke PL. (2021). Metabolic reprogramming in prostate cancer. *British journal of cancer*, 125(9), 1185-1196. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01435-5>
13. Liu T, Qiu X, Zhao X, Yang R, Lian H, Qu F, Guo H. (2018). Hypermethylation of the SPARC promoter and its prognostic value for prostate cancer. *Oncology Reports*, 39(2), 659-666. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6121>
14. López-Moncada F, Torres MJ, Lavanderos B, Cerda O, Castellón EA, Contreras HR. (2022). SPARC induces E-cadherin repression and enhances cell migration through integrin $\alpha\beta3$ and the transcription factor ZEB1 in prostate cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5874. <https://doi.org/10.3390/ijms23115874>
15. Icer MA, Gezmen-Karadag M. (2018). The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clinical biochemistry*, 59, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
16. Silver SV, Popovics P. (2023). The Multifaceted Role of Osteopontin in Prostate Pathologies. *Biomedicines*, 11(11), 2895. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
17. Heyn GS, Corrêa LH, Magalhães KG. (2020). The impact of adipose tissue-derived miRNAs in metabolic syndrome, obesity, and cancer. *Frontiers in endocrinology*, 11, 563816. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.563816>
18. Huang Y, Yan Y, Xv W, Qian G, Li C, Zou H, Li Y. (2018). A new insight into the roles of MiRNAs in metabolic syndrome. *BioMed research international*, 2018(1), 7372636. <https://doi.org/10.1155/2018/7372636>

19. Sharma N, Baruah MM. (2019). The microRNA signatures: aberrantly expressed miRNAs in prostate cancer. *Clinical and translational oncology*, 21(2), 126-144. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1910-8>
20. Włodarski A, Strycharz J, Wróblewski A, Kasznicki J, Drzewoski J, Śliwińska A. (2020). The role of microRNAs in metabolic syndrome-related oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6902. <https://doi.org/10.3390/ijms21186902>
21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
22. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149(4), 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
23. Berenguer CV, Pereira F, Câmara JS, Pereira JA. (2023). Underlying features of prostate cancer—statistics, risk factors, and emerging methods for its diagnosis. *Current Oncology*, 30(2), 2300-2321. <https://doi.org/10.3390/curroncol30020178>
24. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [Internet]. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed 04 February 2019.
25. Rawla P. (2019). Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*, 10(2), 63. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
26. Cancer cases and deaths on the rise in the EU. News Announcement. Joint Research Centre. 2 October 2023. Available from: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/cancer-cases-and-deaths-rise-eu-2023-10-02_en. Accessed 10 February 2020.
27. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. SEER, 2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> Accessed 04 February 2019.
28. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(1). <https://doi.org/10.3322/caac.21763>

29. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. (2018). The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(12), a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>
30. Yamoah K, Lee KM, Awasthi S, Alba PR, Perez C, Anglin-Foote TR, Garraway IP. (2022). Racial and ethnic disparities in prostate cancer outcomes in the veterans affairs health care system. *JAMA Network Open*, 5(1), e2144027-e2144027. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.44027>
31. Kelvin A. Moses, Heather Orom, Alicia Brasel. (2017). Racial/Ethnic Disparity in Treatment for Prostate Cancer: Does Cancer Severity Matter? *Urology* 99: 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.045>
32. Taitt HE. (2018). Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *American journal of men's health*, 12(6), 1807-1823. <https://doi.org/10.1177/1557988318798279>
33. Timothy R. Rebbeck, Susan S. Devesa, Bao-Li Chang et al. Global Patterns of Prostate Cancer Incidence, Aggressiveness, and Mortality in Men of African Descent. *Prostate Cancer* Volume 2013, Issue 1 560857. <https://doi.org/10.1155/2013/560857>
34. Archer Goode E, Wang N, Munkley J. (2023). Prostate cancer bone metastases biology and clinical management. *Oncology Letters*, 25(4), 1-18. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13749>
35. Kumaraswamy A, Leng KRW, Westbrook TC, Yates JA, Zhao SG, Evans CP, Alumkal JJ. (2021). Recent advances in epigenetic biomarkers and epigenetic targeting in prostate cancer. *European urology*, 80(1), 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.03.005>
36. Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, Wu A. (2020). Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Annals of translational medicine*, 8(7). <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>

37. Bhargava P, Ravizzini G, Chapin BF, Kundra V. (2020). Imaging biochemical recurrence after prostatectomy: where are we headed?. *American Journal of Roentgenology*, 214(6), 1248-1258. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21905>
38. Gleave M, Hsieh JT, Gao C, Von Eschenbach AC, Chung LW. (1991). Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts. *Cancer research*, 51(14), 3753-3761.
39. Gleave M.E., Hsieh J.T., Von Eschenbach A.C., Chung L.W.K.. (1992). Prostate and bone fibroblasts induce human prostate cancer growth in vivo: implications for bidirectional tumor-stromal cell interaction in prostate carcinoma growth and metastasis. *The Journal of Urology* 147(4): 1151-1159. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37506-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37506-7)
40. Zhihua Yan, Xue Hu, Bin Tang, Fengmei Deng. (2023) Role of osteopontin in cancer development an treatment. *Heliyon*, 9(10), e21055. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21055>
41. Pang X, Gong K, Zhang X, Wu S, Cui Y, Qian BZ. (2019). Osteopontin as a multifaceted driver of bone metastasis and drug resistance. *Pharmacological research*, 144, 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.030>
42. Yu A, Guo K, Qin Q, Xing C, Zu X. (2021). Clinicopathological and prognostic significance of osteopontin expression in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience Reports*, 41(8), BSR20203531. <https://doi.org/10.1042/BSR20203531>
43. Zhao H, Chen Q, Alam A, Cui J, Suen KC, Soo AP, Ma D. (2018). The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour. *Cell death & disease*, 9, 356. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0391-6>
44. Bover J, Arana C, Ureña P, Torres A, Martín-Malo A, Fayos L, Rodríguez M. (2021). Hyporesponsiveness or resistance to the action of parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition)*, 41(5), 514-528. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.11.014>
45. Vlashi R, Zhang X, Wu M, Chen G. (2023). Wnt signaling: Essential roles in osteoblast differentiation, bone metabolism and therapeutic implications for bone

- and skeletal disorders. *Genes & Diseases*, 10(4), 1291-1317. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.07.011>
46. Clézardin P, Coleman R, Puppo M, Ottewell P, Bonnelye E, Paycha F, Holen I. (2021). Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiological reviews*, 101(3), 797-855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>
47. Boyce BF, Li J, Yao Z, Xing L. (2023). Nuclear Factor-Kappa B regulation of osteoclastogenesis and osteoblastogenesis. *Endocrinology and Metabolism*, 38(5), 504. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.501>
48. Li C, Chung CJ, Hwang CJ, Lee KJ. (2019). Local injection of RANKL facilitates tooth movement and alveolar bone remodelling. *Oral Diseases*, 25(2), 550-560. <https://doi.org/10.1111/odi.13013>
49. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Tsuda E. (2021). Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *Journal of bone and mineral metabolism*, 39, 19-26. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
50. Takegahara N, Kim H, Choi Y. (2022). RANKL biology. *Bone*, 159, 116353. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116353>
51. Yang TL, Shen H, Liu A, Dong SS, Zhang L, Deng FY, Deng HW. (2020). A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(2), 91-103. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0282-7>
52. Napoli S, Scuderi C, Gattuso G, Di Bella V, Candido S, Basile MS, Falzone L. (2020). Functional roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in melanoma. *Cells*, 9(5), 1151. <https://doi.org/10.3390/cells9051151>
53. Faiella A, Riccardi F, Cartenì G, Chiurazzi M, Onofrio L. (2022). The emerging role of c- met in carcinogenesis and clinical implications as a possible therapeutic target. *Journal of oncology*, 2022(1), 5179182. <https://doi.org/10.1155/2022/5179182>

54. Rogalska ME, Vivori C, Valcárcel J. (2023). Regulation of pre-mRNA splicing: roles in physiology and disease, and therapeutic prospects. *Nature Reviews Genetics*, 24(4), 251-269. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00556-8>
55. Azam MR, Fazal S, Ullah M, Bhatti AI. (2018). System- based strategies for p53 recovery. *IET systems biology*, 12(3), 101-107. <https://doi.org/10.1049/iet-syb.2017.0025>
56. LeBien J, McCollam G, Atallah J. (2020). An in silico model of LINE-1-mediated neoplastic evolution. *Bioinformatics*, 36(14), 4144-4153. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa279>
57. Liu B, Shyr Y, Cai J, Liu Q. (2019). Interplay between miRNAs and host genes and their role in cancer. *Briefings in functional genomics*, 18(4), 255-266. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elz002>
58. Indrieri A, Carrella S, Carotenuto P, Banfi S, Franco B. (2020). The pervasive role of the miR-181 family in development, neurodegeneration, and cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2092. <https://doi.org/10.3390/ijms21062092>
59. Sur S, Steele R, Shi X, Ray RB. (2019). miRNA-29b inhibits prostate tumor growth and induces apoptosis by increasing bim expression. *Cells*, 8(11), 1455. <https://doi.org/10.3390/cells8111455>
60. Gomasasca M, Banfi G, Lombardi G. (2020). Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Advances in clinical chemistry*, 94, 155-218. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.010>
61. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. (2020). Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 578966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
62. Montaña-Samaniego M, Bravo-Estupiñan DM, Méndez-Guerrero O, Alarcón-Hernández E, Ibáñez-Hernández M. (2020). Strategies for targeting gene therapy in cancer cells with tumor-specific promoters. *Frontiers in oncology*, 10, 605380. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.605380>

63. Adekoya TO, Richardson, R. M. (2020). Cytokines and chemokines as mediators of prostate cancer metastasis. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4449. <https://doi.org/10.3390/ijms21124449>
64. Licini C, Vitale-Brovarone C, Mattioli-Belmonte M. (2019). Collagen and non-collagenous proteins molecular crosstalk in the pathophysiology of osteoporosis. *Cytokine & growth factor reviews*, 49, 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.09.001>
65. Kim JS, Galvão DA, Newton RU, Gray E, Taaffe DR. (2021). Exercise-induced myokines and their effect on prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 18(9), 519-542. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00476-y>
66. Wu Z, Chen H, Luo W, Zhang H, Li G, Zeng F, Deng F. (2020). The landscape of immune cells infiltrating in prostate cancer. *Frontiers in oncology*, 10, 517637. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.517637>
67. Ganguly SS, Li X, Miranti CK. (2014). The host microenvironment influences prostate cancer invasion, systemic spread, bone colonization, and osteoblastic metastasis. *Frontiers in oncology*, 4, 364. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00364>
68. Clézardin P, Coleman R, Puppo M, Ottewill P, Bonnelye E, Paycha F, Holen I. (2021). Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiological reviews*, 101(3), 797-855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>
69. Chu GCY, Chung LW, Gururajan M, Hsieh CL, Josson S, Nandana S, Zhau HE. (2019). Regulatory signaling network in the tumor microenvironment of prostate cancer bone and visceral organ metastases and the development of novel therapeutics. *Asian Journal of Urology*, 6(1), 65-81. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.11.003>
70. Yong KW, Choi JR, Choi, J. Y., & Cowie, A. C. (2020). Recent advances in mechanically loaded human mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5816. <https://doi.org/10.3390/ijms21165816>

71. Roig-Rosello E, Rousselle P. (2020). The human epidermal basement membrane: a shaped and cell instructive platform that aging slowly alters. *Biomolecules*, 10(12), 1607. <https://doi.org/10.3390/biom10121607>
72. Yang X, Tohda C. (2023). Diosgenin restores memory function via SPARC-driven axonal growth from the hippocampus to the PFC in Alzheimer's disease model mice. *Molecular Psychiatry*, 28(6), 2398-2411. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02052-9>
73. Belhabib I, Zaghdoudi S, Lac C, Bousquet C, Jean C. (2021). Extracellular matrices and cancer-associated fibroblasts: targets for cancer diagnosis and therapy?. *Cancers*, 13(14), 3466. <https://doi.org/10.3390/cancers13143466>
74. Gerarduzzi C, Hartmann U, Leask A, Drobetsky E. (2020). The matrix revolution: matricellular proteins and restructuring of the cancer microenvironment. *Cancer research*, 80(13), 2705-2717. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2098>
75. O'Rourke SA, Dunne A, Monaghan MG. (2019). The role of macrophages in the infarcted myocardium: orchestrators of ECM remodeling. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 101. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00101>
76. Morandi V, Fernandes LR, Silva de Barros AO. (2022). Functional interplay between fibronectin and matricellular proteins in the control of endothelial tubulogenesis. *Matrix Pathobiology and Angiogenesis*, 29-62. https://doi.org/10.1007/978-3-031-19616-4_2
77. Ju Y, Hu Y, Yang P, Xie X, Fang B. (2023). Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration. *Materials Today Bio*, 18, 100522. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100522>
78. Miłkula-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, Książek K. (2018). The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75, 509-525. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2663-1>
79. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, Yang S. (2021). Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future

- perspectives. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 1-48.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
80. Mazidi Z, Javanmardi S, Naghib SM, Mohammadpour Z. (2022). Smart stimuli-responsive implantable drug delivery systems for programmed and on-demand cancer treatment: An overview on the emerging materials. *Chemical Engineering Journal*, 433, 134569. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.134569>
81. Lin PK, Davis GE. (2023). Extracellular matrix remodeling in vascular disease: defining its regulators and pathological influence. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 43(9), 1599-1616.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.318237>
82. Gross C, Guérin LP, Socol BG, Germain L, Guérin SL. (2023). the ins and outs of clusterin: its role in cancer, eye diseases and wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), 13182.
<https://doi.org/10.3390/ijms241713182>
83. Prigol AN, Rode MP, da Luz Efe F, Saleh NA, Creczynski-Pasa TB. (2023). The bone microenvironment soil in prostate cancer metastasis: an miRNA approach. *Cancers*, 15(16), 4027. <https://doi.org/10.3390/cancers15164027>
84. Luo J, Lai C, Xu X, Shi J, Hu J, Guo K, Xu K. (2023). Mechanism of prognostic marker SPOCK3 affecting malignant progression of prostate cancer and construction of prognostic model. *BMC cancer*, 23(1), 741.
<https://doi.org/10.1186/s12885-023-11151-3>
85. Atorrasagasti C, Onorato AM, Mazzolini G. (2023). The role of SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of physiology and biochemistry*, 79(4), 815-831. <https://doi.org/10.1007/s13105-022-00913-5>
86. Deng Y, Lu L, Zhang H, Fu Y, Liu T, Chen Y. (2023). The role and regulation of Maf proteins in cancer. *Biomarker Research*, 11(1), 17.
<https://doi.org/10.1186/s40364-023-00457-w>
87. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. (2023). Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and

- management with natural approaches. *Food Chemistry Advances*, 3, 100335. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335>
88. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1149239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>
89. Chopra AK. (2020). Metabolic syndrome or insulin resistance: Evolution, controversies and association with cardiovascular disease risk. *Indian Journal of Clinical Cardiology*, 1(2), 77-85. <https://doi.org/10.1177/2632463620935>
90. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. (2022). Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
91. Gray C, Stern C. (2019). Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Journal of Contemporary Pharmacy Practice*, 66(3), 54-63. <https://doi.org/10.37901/jcphp18-00004>
92. An H, Ma D, Mei Y, Wang L, Maimaitiyiming A, Zhuo T, Tao N. (2022). Metabolic syndrome and metastatic prostate cancer correlation study, a real-world study in a prostate cancer clinical research center, Xinjiang, China. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1090763. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1090763>
93. Yang W, Pan Q, Huang F, Hu H, Shao Z. (2023). Research progress of bone metastases: From disease recognition to clinical practice. *Frontiers in Oncology*, 12, 1105745. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1105745>
94. Wu B, Fu Z, Wang X, Zhou P, Yang Q, Jiang Y, Zhu D. (2022). A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1052592. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1052592>
95. Paul Rowe, Adam Koller, Sandeep Sharma. *Physiology, Bone Remodeling*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

96. Muresan GC, Hedesiu M, Lucaciu O, Boca S, Petrescu N. (2022). Effect of vitamin D on bone regeneration: A review. *Medicina*, 58(10), 1337. <https://doi.org/10.3390/medicina58101337>
97. А. Тимошенко, В. Мед, О. Войленко, Ю. Вітрук, О. Стаховський, О. Кононенко, М. Пікуль, Б. Гречко, М. Кротевич, Е. Стаховський (2023). Клініко-морфологічні особливості діагностики кісткових метастазів у хворих на рак передміхурової залози. *Онкологія*, 25(1), 63-68. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.063>
98. Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.А. Кононенко, В.Ф. Чехун. (2021). Метаболічний синдром як чинник прогресування раку передміхурової залози. *Онкологія*, 23(3), 144-148. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9577>
99. Uddesh Ramesh Wanjari, Anirban Goutam Mukherjee, Abilash Valsala Gopalakrishnan et al. Role of Metabolism and Metabolic Pathways in Prostate Cancer. *Metabolites* 2023, 13(2), 183. <https://doi.org/10.3390/metabo13020183>
100. Tashihiko Yanase, Takako Kawanami, Tomoko Tanak et al. Impact of metabolic disorders on prostate cancer growth: Androgen and insulin resistance perspectives. *Reproductive Medicine and Biology* Volume 16, Issue 3 p. 252-257. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12039>
101. Mathilde Cancel, William Pouillot, Karine Mahéo. Interplay between Prostate Cancer and Adipose Microenvironment: A Complex and Flexible Scenario. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(18), 10762. <https://doi.org/10.3390/ijms231810762>
102. Francesca Giunchi, Michelangelo Fiorentino, Massimo Loda. The Metabolic Landscape of Prostate Cancer. *European Urology Oncology* Volume 2, Issue 1, February 2019, Pages 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.06.010>
103. Sousa AP, Costa R, Alves MG, Soares R, Baylina P, Fernandes R. (2022). The impact of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus on prostate cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 843458. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.843458>

104. Hua H, Kong Q, Yin J, Zhang J, Jiang Y. (2020). Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*, 13, 1-17. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3>
105. Childs CE, Calder PC, Miles EA. (2019). Diet and immune function. *Nutrients*, 11(8), 1933. <https://doi.org/10.3390/nu11081933>
106. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. (2020). RANKL/RANK/OPG pathway: A mechanism involved in exercise- induced bone remodeling. *BioMed research international*, 2020(1), 6910312. <https://doi.org/10.1155/2020/6910312>
107. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: a role for nutrition? *European journal of clinical nutrition*, 76(1), 28-39. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00928-z>
108. Herrera-Vargas AK, Garcia-Rodriguez E, Olea-Flores M, Mendoza-Catalan MA, Flores-Alfaro E, Navarro-Tito N. (2021). Pro-angiogenic activity and vasculogenic mimicry in the tumor microenvironment by leptin in cancer. *Cytokine & growth factor reviews*, 62, 23-41. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.10.006>
109. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanios G. (2020). Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 20(3), 372. PMID: 32877973
110. В.Ф. Чехун, С.Д. Шербан, З.Д. Савцова (2012). Гетерогенность опухоли — динамичное состояние. *Онкологія*, 14(1), 4-12.
111. Wei Z, Cui L, Mei Z, Liu M, Zhang D. (2014). miR-181a mediates metabolic shift in colon cancer cells via the PTEN/AKT pathway. *FEBS letters*, 588(9), 1773-1779. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.03.037>
112. Lanning B, Webber J, Uysal-Onganer P, Jiang WG, Clayton A, Dart DA. (2021). Prostate cancer cell extracellular vesicles increase mineralisation of bone osteoblast precursor cells in an in vitro model. *Biology*, 10(4), 318. <https://doi.org/10.3390/biology10040318>

113. Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Борікун, В.М. Базась, Т.М. Яловенко, Т.В. Задворний, Н.В. Малишок, О.В. Россильна. (2019). Циркулюючі мікроРНК: перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу. Онкологія, 21(3), 181 -191.
114. Chekhun VF, Lukianova NY, Borikun TV, Bezdieniezhenykh NA, Shepelenko IV, Bazas VM, Klyusov AN. (2017). The clinical significance of tumor mir-122,-155,-182, and-200b expression in patients with breast cancer. Science Innovation, 13, 63-9.
115. Chekhun VF, Kulik GI, Yurchenko OV, Tryndyak VP, Todor IN, Luniv LS, Pogribny IP. (2006). Role of DNA hypomethylation in the development of the resistance to doxorubicin in human MCF-7 breast adenocarcinoma cells. Cancer letters, 231(1), 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.01.038>
116. Kovalchuk O, Tryndyak VP, Montgomery B, Boyko A, Kutanzi K, Zemp F, Pogribny IP. (2007). Estrogen-induced rat breast carcinogenesis is characterized by alterations in DNA methylation, histone modifications, and aberrant microRNA expression. Cell Cycle, 6(16), 2010-2018. <https://doi.org/10.4161/cc.6.16.4549>
117. Chekhun VF. (2019). MicroRNAs are a key factor in the globalization of tumor-host relationships. Experimental Oncology, 41(3), 188-194. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13431>
118. Steinberg G.R., Carling, D. (2019). AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. Nature reviews Drug discovery, 18(7), 527-551. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0019-2>
119. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., Chan V., Fearon D.F., Merad M., Krummel M.F. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nature medicine, 24(5), 541-550. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>
120. Ying W., Riopel M., Bandyopadhyay G., Dong Y., Birmingham A., Seo J.B., Olefsky J.M. (2017). Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity. Cell, 171(2), 372-384. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.035>

121. Fodor A., Lazar A.L., Buchman C., Tiperciuc B., Orasan O.H., Cozma A. (2021). MicroRNAs: the link between the metabolic syndrome and oncogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6337. <https://doi.org/10.3390/ijms22126337>
122. Wang S., Wu W., Claret F.X. (2017). Mutual regulation of microRNAs and DNA methylation in human cancers. *Epigenetics*, 12(3), 187-197. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1273308>
123. Ramzan F., Vickers M.H., Mithen R.F. (2021). Epigenetics, microRNA and metabolic syndrome: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 5047. <https://doi.org/10.3390/ijms22095047>
124. Chhabra R. (2015). miRNA and methylation: a multifaceted liaison. *Chembiochem*, 16(2), 195-203. <https://doi.org/10.1002/cbic.201402449>
125. Doghish A.S., Elsisi A.M., Amin A.I., Abulsoud A.I. (2021). Circulating miR-148a-5p and miR-21-5p as novel diagnostic biomarkers in adult Egyptian male patients with metabolic syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 45(7), 614-618. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.12.005>
126. Liao X., Zhou Z., Zhang X. (2020). Effects of miR-195-5p on cell proliferation and apoptosis in gestational diabetes mellitus via targeting EZH2. *Molecular Medicine Reports*, 22(2), 803-809. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11142>
127. Hung, Y.H., Kanke M., Kurtz C.L., Cubitt R., Bunaciu R.P., Miao J., Sethupathy P. (2019). Acute suppression of insulin resistance-associated hepatic miR-29 in vivo improves glycemic control in adult mice. *Physiological genomics*, 51(8), 379-389. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00037.2019>
128. Chakraborty C., Doss C.G.P., Bandyopadhyay S., Agoramoorthy G. (2014). Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro- molecules with a major role in type- 2 diabetes. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 5(5), 697-712. <https://doi.org/10.1002/wrna.1240>
129. А. Тимошенко, В. Мед, О. Войленко, Ю. Вітрук, О. Стаховський, О. Кононенко, М. Пікуль, Б. Гречко, М. Кротевич, Е. Стаховський (2023).

Клініко-морфологічні особливості діагностики кісткових метастазів у хворих на рак передміхурової залози. Онкологія, 25(1):63-68.
<https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.063>

130. Тимошенко А.В. (2023). Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози. Клінічна онкологія, 13(2), 1–4. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779>

131. Т.В. Задворний, Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Борікун, А.В. Тимошенко О.В. Кашуба, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.М. Мушій, Л.М. Ковалевська, В.Ф. Чехун. (2023). Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остео- нектину) у доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. Онкологія, 25(1):47-54.
<https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.047>

132. Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, В.Ф. Чехун (2024). Особливості впливу метаболічного синдрому на якість та тривалість життя хворих з раком передміхурової залози та розвитком кісткових метастазів. Онкологія. 2024, Т. 26(1): 61-66. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.061>

133. Fujita K, Hayashi T, Matsushita M, Uemura M, Nonomura N. (2019). Obesity, inflammation, and prostate cancer. Journal of clinical medicine, 8(2), 201.
<https://doi.org/10.3390/jcm8020201>

134. Ma Z, Zeng S, Bu W, Li Z, LI W. (2018). Relationship between metabolic syndrome and castration resistance, bone metastasis in patients with prostate cancer. Cancer Research and Clinic, 56, 43-46.

135. Flanagan J, Gray PK, Hahn N, Hayes J, Myers LJ, Carney-Doebbeling C, Sweeney CJ. (2011). Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. Annals of Oncology, 22(4), 801-807. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq443>

136. Rhee H, Vela I, Chung E. (2016). Metabolic syndrome and prostate cancer: a review of complex interplay amongst various endocrine factors in the pathophysiology and progression of prostate cancer. Hormones and Cancer, 7, 75-83. <https://doi.org/10.1007/s12672-015-0238-x>

137. Noldus J, Palisaar J, Huland H. (2003). Treatment of prostate cancer—the clinical use of radical prostatectomy. *EAU Update series*, 1(1), 16-22. [https://doi.org/10.1016/S1570-9124\(03\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S1570-9124(03)00005-9)
138. Leapman MS, Carroll PR. (2017). What is the best way not to treat prostate cancer? In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 35(2), 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.09.003>
139. Li K, Zhang Y, Tian S, Su Q, Mei Y, Shi W, Song L. (2024). Analysis of factors associated with positive surgical margins and the five-year survival rate after prostate cancer resection and predictive modeling. *Frontiers in Oncology*, 14, 1360404. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1360404>
140. Hwang T, Oh H, Lee JA, Kim EJ. (2023). Prostate cancer risk prediction based on clinical factors and prostate-specific antigen. *BMC urology*, 23(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01259-w>
141. Porcaro AB, Bianchi A, Panunzio A, Gallina S, Tafuri A, Serafin E, Antonelli A. (2024). The impact of prognostic group classification on prostate cancer progression in intermediate-risk patients according to the European Association of Urology system: results in 479 patients treated with robot-assisted radical prostatectomy at a single tertiary referral center. *Therapeutic Advances in Urology*, 16, 17562872241229260. <https://doi.org/10.1177/17562872241229260>
142. Burton AJ, Tilling KM, Holly JM, Hamdy FC, Rowlands MAE, Donovan JL, Martin RM. (2010). Metabolic imbalance and prostate cancer progression. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 1(4), 248.
143. Xu H, Chen Y, Gu M, Liu C, Chen Q, Zhan M, Wang Z. (2021). Fatty acid metabolism reprogramming in advanced prostate cancer. *Metabolites*, 11(11), 765. <https://doi.org/10.3390/metabo11110765>
144. Wanjari, U. R., Mukherjee, A. G., Gopalakrishnan, A. V., Murali, R., Dey, A., Vellingiri, B., & Ganesan, R. (2023). Role of metabolism and metabolic pathways in prostate cancer. *Metabolites*, 13(2), 183.

145. Benedettini E, Nguyen P, Loda M. (2008). The pathogenesis of prostate cancer: from molecular to metabolic alterations. *Diagnostic histopathology*, 14(5), 195-201. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2008.03.001>
146. Moradi A, Srinivasan S, Clements J, Batra J. (2019). Beyond the biomarker role: prostate-specific antigen (PSA) in the prostate cancer microenvironment. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38, 333-346. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09815-3>
147. Saini S. (2016). PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cellular Oncology*, 39, 97-106. <https://doi.org/10.1007/s13402-016-0268-6>
148. Koo KC, Park SU, Kim KH, Rha KH, Hong SJ, Yang SC, Chung BH. (2015). Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate international*, 3(1), 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2015.02.006>
149. De Geest, B., & Mishra, M. (2023). The metabolic syndrome in obese and non-obese subjects: A reappraisal of the syndrome X of Reaven. *European Journal of Preventive Cardiology*, 30(12), 1193-1194. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad144>
150. Holly JM, Biernacka K, Perks CM. (2020). The role of insulin-like growth factors in the development of prostate cancer. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 15(4), 237-250. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1764844>
151. Chakraborty G, Nandakumar S, Hirani R, Nguyen B, Stopsack KH, Kreitzer C, Kantoff PW. (2022). The Impact of PIK3R1 Mutations and Insulin–PI3K–Glycolytic Pathway Regulation in Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, 28(16), 3603-3617. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-4272>

ДОДАТОК А



керівник установи, в якій здійснено впровадження

"15" грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Задворний Т., Лук'янова Н., Борікун Т., Тимошенко А., Мушій О., Вороніна О., Вітрук Ю.,
Стаховський Е., Чехун В.
3. Джерело інформації: Zadvornyi T, Lukianova N, Borikun T, Tymoshenko A, Mushii O, Voronina O, Vitruk I, Stakhovskiy E, Chekhun V. / Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer // Neoplasma 2022; 69(6): 1490-1498.
4. Впроваджено в 2022 р. ЖЕНІ МКА №10" ОДП
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 1 01. 2023 по 25. 12. 2023
6. Загальна кількість спостережень 17
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередній (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	27% 39%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

"25" грудня 2023 р.

К. Меч. Н.

2023 р.

Савчук Р.С.

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.



керівник установи, в якій здійснено впровадження

" 25 " ГРУДНЯ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування агресивності перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Лук'янова Н., Задворний Т., Борікун Т., Мушій О, Павлова А., Тимошенко А Стаховський Е.,
Вітрук Ю., Чехун В.
3. Джерело інформації: Lukianova N, Zadvornyi T, Borikun T, Mushii O, Pavlova A, Tymoshenko A, Stakhovsky E, Vitruk Yu, Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. Exp Oncol 2023; 45(3): 312-321.
4. Впроваджено в 2022 р. 10.10.2022
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 1.01.2023 по 25.12.2023
6. Загальна кількість спостережень 24
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	28% 37%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

.. 25 .. ГРУДНЯ 2023 р.

Н. М. П. П.

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

керівник установи, в якій здійснюється впровадження

" 25 " ГРУДНЯ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
- Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В., Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В.,
Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф.
3. Джерело інформації: Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В.,
Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун
В.Ф. Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остеонектину) у
доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. Онкологія 2023;
25(1):47-54.
4. Впроваджено в 2023 р. ЖМП "МКА №10" ОШР
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 1.01.2023 по 25.12.2023
6. Загальна кількість спостережень 27
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	29% 36%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

" 25 " ГРУДНЯ 2023 р.

Л.М.В.Г.

Савур

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.



202 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Задворний Т., Лук'янова Н., Борікун Т., Тимошенко А., Мушій О., Вороніна О., Вітрук Ю., Стаховський Е., Чехун В.
3. Джерело інформації: Zadvornyi T, Lukianova N, Borikun T, Tymoshenko A, Mushii O, Voronina O, Vitruk I, Stakhovskyi E, Chekhun V. / Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer // Neoplasma 2022; 69(6): 1490-1498.
4. Впроваджено в 2022 р. ММЧ ім. Рашида Гаміцького
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 01.01.22р по 30.12.22р
6. Загальна кількість спостережень: 49
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	31% 39%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

„24” „01” 2024 р.

проректор кафедри урології РПДО ММЧ ім. Д. Гаміцького
відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

Лесюк С.М.



"Затверджую"

Директор *Д.О. Орест Чехун*

керівник установи, в якій здійснено впровадження

" "

202 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
- Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В., Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф.
3. Джерело інформації: Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В., Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф. Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остонектину) у доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. Онкологія 2023; 25(1):47-54.
4. Впроваджено в 2022 р. *Мирчу Л. Данила Галицького*
5. Строки впровадження з *01.01.2023* по *30.12.2023*
6. Загальна кількість спостережень *45*
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня раниної та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	29 % 38 %
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

24 01 2024 р.
проф. кафедри урології ППО, АММХ імені Д.Галицького
Галицький С.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування агресивності перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
- Лук'янова Н., Задворний Т., Борікун Т., Мушій О, Павлова А., Тимошенко А Стаховський Е.,
Вітрук Ю., Чехун В.
3. Джерело інформації: Lukianova N, Zadvornyi T, Borikun T, Mushii O, Pavlova A, Tymoshenko A, Stakhovsky E, Vitruk Yu, Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. Exp Oncol 2023; 45(3): 312-321.
4. Впроваджено в 2022 р. ММХ ім. Давида Ризького
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 01.01.23р по 30.12.23р
6. Загальна кількість спостережень: 37
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	29% 36%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції _____

"24" 01 2024 р.

прор. кафедри урології РНДО, ММХ ім. Д. Ризького
відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

Ласішвілі С.М.

"Затверджую"

КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР»

Генеральний директор

Сергій РЕЖЕНКО

2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування агресивності перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Лук'янова Н., Задворний Т., Борікун Т., Мушій О, Павлова А., Тимошенко А Стаховський Е.,
Вітрук Ю., Чехун В.
3. Джерело інформації: Lukianova N, Zadvornyi T, Borikun T, Mushii O, Pavlova A, Tymoshenko A, Stakhovsky E, Vitruk Yu, Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. Exp Oncol 2023; 45(3): 312-321.
4. Впроваджено в 2023р. КП «ДОКЛМ» ДОР, відділення урології № 1 та 2
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 2023 по 2024
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	31% 38%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції _____

"_____" 2024р. завідувач відділення урології №1 Євген УКРАЇНЕЦЬ

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

"Затверджую"

КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР»

Генеральний директор

Сергій РЕЖЕНКО

" " 2024р.

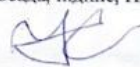
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Задворний Т., Лук'янова Н., Борікун Т., Тимошенко А., Мушій О., Вороніна О., Вітрук Ю., Стаховський Е., Чехун В.
3. Джерело інформації: Zadvornyi T, Lukianova N, Borikun T, Tymoshenko A, Mushii O, Voronina O, Vitruk I, Stakhovskiy E, Chekhun V. / Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer // Neoplasma 2022; 69(6): 1490-1498.
4. Впроваджено в 2023р. КП «ДОКЛІМ» ДОР, відділення урології № 1 та 2
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 2023 по 2024
6. Загальна кількість спостережень · 16
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	28% 39%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

„ „ 2024р. завідувач відділення урології №1 Євген УКРАЇНЕЦЬ
відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.



"Затверджую"

КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР»

Генеральний директор

Сергій РЕЖЕНКО

" " 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб диференційної діагностики раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
- Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В., Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В.,
Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф.
- Джерело інформації: Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В.,
Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф.
Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остеонектину) у доброякісних
та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. Онкологія 2023; 25(1):47-54.
- Впроваджено в 2023р. КП «ДОКЛМ» ДОР, відділення урології № 1 та 2
Найменування лікувально-профілактичної установи.
- Строки впровадження з 2023 по 2024
- Загальна кількість спостережень · 26
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	30 % 41 %
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

" " 2024 р. завідувач відділення урології №1 Євген УКРАЇНЕЦЬ

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

"Затверджую"

керівник установи, в якій здійснено впровадження

" 27 " грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Задворний Т., Лук'янова Н., Борікун Т., Тимошенко А., Мушій О., Вороніна О., Вітрук Ю., Стаховський Е., Чехун В.
3. Джерело інформації: Zadvornyi T, Lukianova N, Borikun T, Tymoshenko A, Mushii O, Voronina O, Vitruk I, Stakhovskiy E, Chekhun V. / Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer // Neoplasma 2022; 69(6): 1490-1498.
4. Впроваджено в 2022-р. КНП "ТОКОС" ГОР
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 01.01.2023 по 25.12.2023
6. Загальна кількість спостережень 14
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою BOOЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	30 % 37 %
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

" 27 " грудня 2023 р.

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

"Затверджую"

керівник установи, в якій здійснено впровадження

" 27 " грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб диференційної діагностики раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
- Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В., Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В.,
Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф.
3. Джерело інформації: Задворний Т.В., Лук'янова Н.Ю., Борікун Т.В., Кашуба О.В.,
Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Тимошенко А.В., Мушій О.М., Ковалевська Л.М., Чехун В.Ф.
Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остеоонектину) у доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. Онкологія 2023; 25(1):47-54.
4. Впроваджено в 2022р. КМД ТОКСОД ТОР
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 01.01.2023 по 25.12.2023
6. Загальна кількість спостережень 19
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою BOO3),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	32% 36%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

" 27 " грудня 2023 р.

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

"Затверджую"

керівник установи, в якій здійснено впровадження

" 27 " грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування агресивності перебігу раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН
України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
Лук'янова Н., Задворний Т., Борікун Т., Мушій О, Павлова А., Тимошенко А Стаховський Е.,
Вітрук Ю., Чехун В.
3. Джерело інформації: Lukianova N, Zadvornyi T, Borikun T, Mushii O, Pavlova A, Tymoshenko A, Stakhovsky E, Vitruk Yu, Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. Exp Oncol 2023; 45(3): 312-321.
4. Впроваджено в 202² р. КНП "ТОК ОД" ГОР
Найменування лікувально-профілактичної установи.
5. Строки впровадження з 01.01.2023 по 25.12.2023
6. Загальна кількість спостережень 16
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності ⁴	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 40%	35 % 36 %
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції _____

" 27 " грудня 2023 р.

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

Додаток Б

Список публікацій здобувача

9. А.В. Тимошенко. Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози. Клінічна онкологія. 2023, Т. 13, No 2 (50): 1–4. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779>.
10. T. Zadvornyi, N. Lukianova, T. Borikun, A. Tymoshenko, O. Mushii, O. Voronina, I. Vitruk, E. Stakhovskyi, V. Chekhun. Mast cells as a tumor microenvironment factor associated with the aggressiveness of prostate cancer. *Neoplasma* 2022; 69(6): 1490–1498. https://doi.org/10.4149/neo_2022_221014N1020. (Особистий внесок здобувача: зібрано зразки пухлинної тканини хворих на рак передміхурової залози, оцінка виживаності хворих на рак передміхурової залози з урахуванням наявності факторів мікрооточення пухлини).
11. Т.В. Задворний, Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Борікун, А.В. Тимошенко, О.В. Кашуба, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.М. Мушій, Л.М. Ковалевська, В.Ф. Чехун. Особливості експресії матрицелюлярних генів (остеопонтину та остеонектину) у доброякісних та злоякісних новоутвореннях передміхурової залози. *Онкологія*. 2023, Т. 25, №1:47-54. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.047>. (Особистий внесок здобувача: отримання біологічного матеріалу, проаналізовано профіль експресії остеопонтину в новоутвореннях передміхурової залози, оформлення та написання статті).
12. А.Тимошенко, В. Мед, О. Войленко, Ю. Вітрук, О. Стаховський, О. Кононенко, М. Пікуль, Б. Гречко, М. Кротевич, Е. Стаховський. Клініко-морфологічні особливості діагностики кісткових метастазів у хворих на рак передміхурової залози. *Онкологія*. 2023, Т. 25, №1:63-68. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.063>. (Особистий внесок здобувача: оцінка показників лужної фосфатази, кальцію, гемоглобіну, загального ПСА

при прогнозуванні розвитку кісткових метастазів раку передміхурової залози, оформлення та написання статті).

13. Lukianova N., Zadvornyi T., Borikun T., Mushii O., Pavlova A., Tymoshenko A., Stakhovsky E., Vitruk Yu., Chekhun V. Significance of osteopontin for predicting aggressiveness of prostate cancer. *Exp Oncol* 2023; 45(3):312-321. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.312>. (Особистий внесок здобувача: отримання клінічного матеріалу для дослідження, аналіз вмісту остеопонтину в пухлинній тканині з урахуванням клінічних характеристик хворих на рак передміхурової залози).

14. Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, В.Ф. Чехун. Особливості впливу метаболічного синдрому на якість та тривалість життя хворих з раком передміхурової залози та розвитком кісткових метастазів. *Онкологія*. 2024, Т. 26, №1: 61-66. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.061>. (Особистий внесок здобувача: отримання клінічного матеріалу для дослідження, оцінка безрецидивної і загальної виживаності хворих на рак передміхурової залози з наявним метаболічним синдромом та кістковими метастазами після проведеної радикальної простатектомії, оформлення та написання статті).

15. Е.О. Стаховський, А.В. Тимошенко, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.А. Кононенко, В.Ф. Чехун. Метаболічний синдром як чинник прогресування раку передміхурової залози. *Онкологія*. 2021, Т. 23, №3:144-148. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9577>. (Особистий внесок здобувача: оцінка клінічної характеристики хворих з урахуванням критеріїв метаболічного синдрому, обробка отриманих результатів, оформлення та написання статті).

16. Тимошенко А.В., Кононенко О., Мед В., Войленко О., Вітрук Ю., Стаховський О., Пікуль М., Гречко Б. Кротевич М., Стаховський Е., Чехун В. Актуальні клініко-морфологічні підходи до діагностики кісткових метастазів у пацієнтів на рак передміхурової залози. *WayScience 2nd International Scientific and Practical Internet Conference (online)*; 4-5 травня 2023. Матеріали конференції: С.276 – 277.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція: «МОВЕМБЕР- 2020» (25 - 26 листопада 2020 р., м.Київ) – усна доповідь.
2. Науково-практична конференція: «МОВЕМБЕР 2021» (25 - 26 листопада 2021, м.Київ) – усна доповідь.
3. Науково-практична конференція: «Досягнення та перспективи розвитку онкології в Україні. Погляд молодих вчених» (4 лютого 2022 р., м.Київ) – усна доповідь.
4. Науково-практична конференція: «МОВЕМБЕР 2022» 24-25 листопада 2022, м.Київ) – усна доповідь.
5. WayScience 2nd International Scientific and Practical Internet Conference: «Актуальні клініко-морфологічні підходи до діагностики кісткових метастазів у пацієнтів на рак передміхурової залози» (4-5 травня 2023, онлайн) – усна доповідь.
6. SIU Annual Meeting - 43nd Congress of the Société Internationale d'Urologie (11-14 Oct 2023 Istanbul, Turkey) – усна доповідь.
7. Науково-практична конференція: «MOVEMBER - 2023» (10-11 листопада 2023, Київ) – усна доповідь.
8. Конгрес СОУУ-2024: «Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (19-20 квітня 2024, м. Київ) – усна доповідь.