

Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников

А.С. Мансурова¹, В.Е. Войццкий^{1,2,3}, С.Э. Красильников^{1,3}, О.В. Сорокин⁴, С.Н. Зинатулин⁴,
А.С. Панова⁴, К.А. Бакулин³, А.В. Молокеев⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁴ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия

⁵АО «Вектор-БиАльгам», р.п. Кольцово, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Повышение эффективности химиотерапии рака яичников является важной задачей современной онкогинекологии. Серьезным недостатком химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении злокачественных новообразований яичников, является низкая селективность и связанная с этим высокая общая токсичность, проявляющаяся в виде совокупности нежелательных побочных эффектов химиотерапии (функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, токсическое воздействие на различные органы и систему крови). В последние годы изучается роль дисбактериоза как фактора, влияющего на переносимость химиотерапии.

Ц е л ь . Сравнить выраженность развития нежелательных явлений у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, получающих химиотерапию, на фоне применения пробиотиков и без применения пробиотиков.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследовании приняли участие 25 пациенток с диагнозом «рак яичников II–IV стадии». Пациенткам группы исследования (10 чел.) проводилось комбинированное лечение (циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии). Пациентки этой группы на протяжении 3 курсов химиотерапии получали мультисинбиотик «ВедаБиотик» – инновационный отечественный препарат, содержащий 11 штаммов пробиотиков, пребиотик, витамин С и природный сорбент. Группу сравнения составили 15 пациенток с диагнозом «рак яичников II–IV стадии», которым было проведено то же лечение, что и пациенткам группы исследования, но без приема пробиотических препаратов. Для изучения эффективности приема пробиотиков оценивались: общее состояние пациенток по шкале Карновского (показатель – индекс Карновского); качество жизни пациенток по опроснику EORTC QLQ-C30 (version 3.0); результаты общеклинического и биохимического анализа крови.

Р е з у л ь т а т ы . Оценка общего состояния пациенток по шкале Карновского показала достоверное улучшение самочувствия пациенток в группе исследования. У пациенток, принимавших «ВедаБиотик», достоверно менее выражены такие субъективные жалобы, как одышка, боль, нарушение сна, слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея. Согласно данным биохимического анализа крови, в группе исследования достоверно ниже уровень печеночных ферментов.

З а к л ю ч е н и е . Приведенные данные могут указывать на возможность химиопротекторного эффекта со стороны микробиоты толстого кишечника. По мнению авторов, мультисинбиотик «ВедаБиотик» может быть рекомендован для включения в диету онкологическим пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для эффективного восстановления микробиоты толстого кишечника.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, пробиотики, синбиотики, ВедаБиотик.

Образец цитирования: Мансурова А.С., Войццкий В.Е., Красильников С.Э., Сорокин О.В., Зинатулин С.Н., Панова А.С., Бакулин К.А., Молокеев А.В. Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):15–24. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-15-24

Поступила в редакцию 03.11.2021
Прошла рецензирование 30.09.2022
Принята к публикации 15.10.2022

Автор, ответственный за переписку
Мансурова Альфия Саматовна: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: a_mansurova@mail.ru

Received 03.11.2021
Revised 30.09.2022
Accepted 15.10.2022

Corresponding author
Alfiya S. Mansurova: Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russia.
E-mail: a_mansurova@mail.ru

The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies

A.S. Mansurova¹, V.E. Voytsitsky^{1, 2, 3}, S.E. Krasilnikov^{1, 3}, O.V. Sorokin⁴, S.N. Zinatulin⁴, A.S. Panova⁴, K.A. Bakulin³, A.V. Molokeev⁵

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁴VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia

⁵Vector-BiAlgam, JSC, Koltsovo, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Increasing the effectiveness of chemotherapy for ovarian cancer is an important task of modern oncogynecology. A serious disadvantage of chemotherapeutic drugs used in the treatment of malignant ovarian neoplasms is a low selectivity and the associated high systemic toxicity which manifests itself as a combination of undesirable side effects of chemotherapy (functional disorders of the gastrointestinal tract, toxic effects on various organs and the blood system). In recent years, the role of dysbiosis as a factor affecting the tolerability of chemotherapy has been studied.

Aim. To compare the severity of the developing adverse events in patients with malignant ovarian neoplasms receiving chemotherapy with the use of probiotics and without them.

Materials and methods. The study involved 25 patients diagnosed with stage II–IV ovarian cancer. The patients of the study group (10 women) underwent combined treatment (cytoreductive surgery + 6 courses of chemotherapy). During 3 cycles of chemotherapy, the patients of this group received VedaBiotic, an innovative domestic multisynbiotic drug containing 11 strains of probiotics a prebiotic, vitamin C, and a natural sorbent. The comparison group consisted of 15 patients diagnosed with stage II–IV ovarian cancer, who received the same treatment as the patients in the study group but without taking probiotic preparations. To study the effectiveness of taking probiotics, the following were assessed: condition of patients according to the Karnofsky Performance Scale (indicator – Karnofsky performance score); quality of life of patients according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire (version 3.0); results of full blood count and blood chemistry.

Results. The assessment of patients' general status on the Karnofsky Performance Scale showed a significant improvement in the well-being of patients in the study group. Patients who took VedaBiotic had significantly less pronounced subjective complaints such as dyspnea, pain, sleep disturbance, asthenia, loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea. According to the results of blood chemistry, the level of liver enzymes was significantly lower in the study group.

Conclusion. These data may indicate the possibility of a chemoprotective effect on the part of the microbiota of the large intestine. In the authors' opinion, VedaBiotic can be recommended for the inclusion into the diet of oncological patients receiving anticancer therapy to effectively restore the microbiota of the large intestine.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, probiotics, synbiotics, VedaBiotic.

Citation example: Mansurova A.S., Voitsitsky V.E., Krasilnikov S.E., Sorokin O.V., Zinatulin S.N., Panova A.S., Bakulin K.A., Molokeev A.V. The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):15–24. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-15-24

ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности химиотерапии рака яичников является важной задачей современной онкогинекологии. Согласно данным 2019 г., рак яичников занимает девятое место в структуре общей онкологической заболеваемости населения России. На долю пациентов с диагнозом «рак яичников» приходится 4.1 % женского населения, при этом чаще всего патология выявляется в возрасте 50–69 лет [1]. Показатель заболеваемости злокачественными новообразо-

INTRODUCTION

Increasing the effectiveness of chemotherapy for ovarian cancer is an important task of modern oncogynecology. According to 2019 data, the ovarian cancer ranks ninth in the structure of the total cancer incidence of the Russian population. The proportion of patients diagnosed with ovarian cancer accounts for 4.1% of the female population, with the pathology most often detected at the age of 50–69 years [1]. The incidence rate of malignant neoplasms of the ovaries in the Russian Federation in 2019 was 18.06

ваниями яичников в Российской Федерации в 2019 г. составил 18.06 на 100 тыс. женского населения, в Сибирском Федеральном округе – 20.23 на 100 тыс. женского населения, в Новосибирской области – 19.07 на 100 тыс. женского населения [1].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020 г. по лечению распространенных форм злокачественных новообразований яичников, рекомендуется проведение оперативного лечения в объеме полной или оптимальной циторедукции на первом этапе с последующим проведением адъювантой полихимиотерапии препаратами платины в комбинации с таксанами. При невозможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе рекомендуется начинать лечение с неоадъювантной таксан- и платиносодержащей полихимиотерапии [2].

Серьезным недостатком химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении злокачественных новообразований яичников, является низкая селективность и связанная с этим высокая общая токсичность. Нежелательные явления, возникающие при проведении химиотерапии, включают как гемо- и иммунодепрессию, так и структурные поражения внутренних органов [3, 4].

Нежелательными явлениями химиотерапии являются тошнота, рвота, некротическая энтеропатия, связанная с поражением слизистой оболочки кишечника, гепатобилиарные расстройства [5, 6]. С химиотерапией также связано развитие дисбиоза кишечника, а именно избыточный рост и активизация *Clostridium difficile* и реже *Klebsiella oxytoca*, что является одной из причин устойчивой диареи на фоне полихимиотерапии и долгое время после ее завершения [7, 8].

Микробиота в совокупности со многими другими факторами риска приводит к коллективной ответственности за процесс канцерогенеза. К настоящему времени проведено достаточно исследований, посвященных связи между кишечной микробиотой и развитием злокачественных новообразований дыхательного, мочеполового, желудочно-кишечного трактов. Результаты исследований показывают, что микробный дисбиоз способствует восприимчивости к раку посредством множественных механизмов [9].

Повышение содержания бифидобактерий обеспечивает создание благоприятной среды для кишечных пристеночных симбионтов за счет увеличения содержания в кишечнике короткоцепо-

per 100 thousand female population, in the Siberian Federal District – 20.23 per 100 thousand, and in the Novosibirsk Region – 19.07 per 100 thousand female population [1].

According to the 2020 Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on the treatment of advanced ovarian cancer, at the first stage, the surgical treatment in the volume of complete or optimal cytoreduction (debulking surgery) followed by an adjuvant polychemotherapy with platinum drugs in combination with taxanes, is recommended. If, at the first stage, it is impossible to perform optimal cytoreductive surgery, it is recommended to start treatment with neoadjuvant taxane and platinum-based polychemotherapy [2].

A serious disadvantage of chemotherapeutic drugs used in the treatment of ovarian malignancies is the low selectivity and associated high systemic toxicity. Adverse events that occur during chemotherapy include both hemo- and immunosuppression, and structural damage to internal organs [3, 4].

Adverse effects of chemotherapy are nausea, vomiting, necrotizing enteropathy associated with damage to the intestinal mucosa, and hepatobiliary disorders [5, 6]. Chemotherapy is also associated with the development of intestinal dysbiosis, namely, overgrowth and activation of *Clostridium difficile* and, less commonly, *Klebsiella oxytoca*, which is one of the reasons of persistent diarrhea during polychemotherapy, and for a long time after its completion [7, 8].

The microbiota, together with many other risk factors, leads to a collective responsibility for the process of carcinogenesis. To date, enough studies have been carried out focusing on the relationship between the intestinal microbiota and the development of malignant neoplasms of the respiratory, genitourinary, and gastrointestinal tracts. The results of these studies indicate that microbial dysbiosis contributes to cancer susceptibility through multiple mechanisms [9].

An increase in the content of bifidobacteria provides a favorable environment for the mucosa-associated bacteria by increasing the content of short-chain fatty acids in the intestine, a high level of colicins, inhibition of growth of putrefactive bacteria, and enhancing the enzymatic digestion of the intestinal contents. Under such conditions, the aggressive action of cytostatic and hormonal drugs on the intestinal mucosa is significantly less traumatic for both intestinal villi and symbiont microcolonies [10].

A meta-analysis conducted using the Cochrane Central Register of Controlled Trials showed that the use of probiotics before and during chemotherapy

чечных жирных кислот, высокого уровня колицинов, подавления роста гнилостной микрофлоры, усиления ферментативной обработки содержимого кишки. В таких условиях агрессивное действие цитостатических и гормональных препаратов на слизистую оболочку кишечника существенно менее травматично как для ворсинок кишечника, так и для микроколоний симбионтов [10].

Метаанализ, проведенный с использованием Кокрейновского центрального регистра контролируемых исследований, показал, что применение пробиотиков до и во время химиотерапии эффективно предотвращает возникновение диареи среди онкологических пациентов. Согласно результатам исследований, прием пробиотиков способен улучшить терапевтический эффект при лечении диареи, вызванной химиотерапией, с меньшим количеством нежелательных явлений [11].

Для сохранения эффективной интенсивности дозового режима необходимо использование всего арсенала средств сопроводительной терапии [12]. В связи с этим поиск и разработка новых препаратов сопроводительного лечения при проведении химиотерапии является актуальной проблемой и обуславливает цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить выраженность развития нежелательных явлений у пациенток со злокачественным новообразованиями яичников, получающих химиотерапию, на фоне применения пробиотиков и без применения пробиотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовался лиофилизированный капсулированный пробиотический препарат «ВедаБиотик» (свидетельство о регистрации RU.77.99.88.003.R.000658.03.20 от 06.03.2020). В состав препарата входит 11 штаммов пробиотиков в одной из самых высоких концентраций на рынке: 6 штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium* (*B.*) *bifidum* (2 штамма), *B. longum* (2 штамма), *B. breve*, *B. adolescentis*), 4 штамма лактобактерий (*Lactobacillus* (*L.*) *acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*), *Streptococcus thermophilus*, которые усиливают и дополняют действие друг друга; пребиотик лактулоза; витамин С; природный сорбент – микрокристаллическая целлюлоза.

Лиофилизированная форма пробиотиков, в отличие от жидкой формы, позволяет создать устойчивый консорциум из лакто- и бифидобак-

was effective in preventing diarrhea among cancer patients. According to the studies, probiotics can improve the chemotherapy-related diarrhea treatment outcomes, which results in fewer adverse events [11].

To maintain the effective intensity of the dose regimen, it is necessary to use the entire arsenal of supportive care [12]. In this regard, the search and development of new drugs for supportive care during chemotherapy is an urgent problem and determines the purpose of this study.

AIM OF THE RESEARCH

To compare the severity of developing adverse events in patients with ovarian malignancies receiving chemotherapy along with probiotics and without their use.

MATERIALS AND METHODS

We used a lyophilized encapsulated probiotic preparation VedaBiotic (registration certificate RU.77.99.88.003.R.000658.03.20 dated March 6, 2020). The composition of the drug includes 11 probiotic strains in one of the highest concentrations on the market: 6 strains of bifidobacteria (*Bifidobacterium* (*B.*) *bifidum* (2 strains), *B. longum* (2 strains), *B. breve*, *B. adolescentis*), 4 strains of lactobacilli (*Lactobacillus* (*L.*) *acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*), *Streptococcus thermophilus*, which enhance and complement each other's action; lactulose as a prebiotic; vitamin C; natural sorbent – microcrystalline cellulose.

The lyophilized form of probiotics, unlike the liquid form, allows you to create a stable consortium of lactobacilli and bifidobacteria. A balanced and mutually reinforcing formula of bifidobacteria and lactobacilli creates the necessary diversity of bacteria in the intestine.

The complex effect of the drug lies in the high antagonistic activity of bifidobacteria and lactobacilli toward a wide range of pathogenic and opportunistic microorganisms, as well as the production of various substances and factors by these beneficial bacteria necessary for the body to maintain an optimal functional state and well-being, to increase systemic immunity and regulate the body processes of fat and carbohydrate metabolism [13]. VedaBiotic has a modulating effect on the cytokine production, causing a decrease in the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IFN γ , and an increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10 [14]. Prebiotic factors (lactulose and microcrystalline cellulose) contribute to the effective restoration, growth and development of beneficial intestinal microflora.

терий. Сбалансированная и взаимно усиливающая формула из бифидо- и лактобактерий создает необходимое разнообразие бактерий в кишечнике.

Комплексное действие препарата заключается в высокой антагонистической активности бифидо- и лактобактерий против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также продукции этими полезными бактериями различных веществ и факторов, необходимых организму для поддержания оптимального функционального состояния и хорошего уровня здоровья, в повышении общего иммунитета и нормализации процессов жирового и углеводного обмена в организме [13]. «ВедаБиотик» оказывает модулирующее влияние на продукцию цитокинов, вызывая снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИФН γ и повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [14]. Пребиотические факторы – лактулоза и микрокристаллическая целлюлоза – способствуют эффективному восстановлению, росту и развитию полезной микрофлоры кишечника.

В ходе исследования оценивали влияние препарата «ВедаБиотик» на качество жизни, показатели токсичности проводимого лечения у пациентов, получающих химиотерапию. Использовались следующие критерии включения в исследование:

1. Добровольное согласие на участие в исследовании путем предоставления письменного информированного согласия.
2. Лица женского пола в возрасте от 18 до 80 лет.
3. Диагноз и предшествующее специализированное лечение:
 - а) наличие злокачественного новообразования яичников II–IV стадии;
 - б) пациентке выполнено оперативное лечение и есть необходимость в проведении системной противоопухолевой терапии.
4. Статус пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не более 2 или индекс Карновского не менее 50 %.

Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании; беременность/кормление грудью, непереносимость какого-либо из компонентов «ВедаБиотик»; любое заболевание или состояние, которое делало бы интерпретацию полученных данных невозможной.

В группу исследования были включены пациентки с диагнозом «рак яичников II–IV стадии, гистологически – серозный рак яичников». В данной группе представлены пациентки с сопутству-

In the course of the study, the effect of VedaBiotic on the quality of life and the toxicity in patients receiving chemotherapy was evaluated. The following inclusion criteria were used:

1. Voluntary consent to participate in the study by providing written informed consent.
2. Women aged 18 to 80 years.
3. Diagnosis and previous treatment:
 - a) presence of the ovarian malignant neoplasm, stage II–IV;
 - b) already performed surgical treatment, and the necessity of the systemic anticancer therapy.
4. The ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance score is no more than 2, or Karnofsky performance score is minimum 50%.

The exclusion criteria were: refusal to participate in the study; pregnancy/lactation, intolerance to any of the VedaBiotic components; any disease or condition that would make impossible the interpretation of the data obtained.

The study group included patients with a diagnosis of stage II–IV ovarian cancer, histologically verified serous ovarian cancer. This group included patients with comorbidities (diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, coronary artery disease (CAD)). All patients in this group underwent combined treatment (cytoreductive surgery + 6 cycles of chemotherapy). The volume of performed cytoreduction was radical hysterectomy, resection of the greater omentum in optimal or suboptimal volume. Before the treatment, all patients in this group underwent diagnostic (staging) laparoscopy to assess the spread of cancer. Chemotherapy was carried out according to the regimen paclitaxel 175 mg/m² on day 1 + carboplatin AUC 6 on day 1 of a 21-day cycle. Patients in this group received VedaBiotic for 3 courses of polychemotherapy without interruption at the rate of 1 capsule per 30 kg of body weight.

The condition of the patients was assessed according to the data obtained during three visits of patients to the oncologist. The visits took place the day before the start of the next course of chemotherapy. There were 21 days between visits.

The control group included patients also diagnosed with stage II–IV serous ovarian cancer. This group also includes patients with comorbidities (arterial hypertension, CAD, arrhythmia, diabetes mellitus). All patients in this group received the treatment in full (cytoreductive surgery + 6 courses of chemotherapy with platinum and taxanes). Patients in the control group did not receive probiotics during chemotherapy.

To study the effectiveness of the treatment in groups, we evaluated:

ющей патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС)). Всем пациенткам в этой группе проводилось комбинированное лечение (циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии). Объем выполненной циторедукции – экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника – оптимальный или субоптимальный объем. Перед проведением специализированного лечения всем пациенткам данной группы проводилась диагностическая лапароскопия для оценки распространенности процесса. Химиотерапия проводилась по схеме паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + карбоплатин АUC 6 в 1-й день 21-дневного цикла. Пациентки данной группы получали препарат «ВедаБиотик» на протяжении 3 курсов полихимиотерапии без перерыва из расчета 1 капсула на 30 кг массы тела.

Состояние пациентов оценивалось на основании данных, полученных во время трех визитов пациентов к онкологу. Визиты проводились за день до начала очередного курса химиотерапии. Между визитами проходил 21 день.

В контрольную группу были включены пациентки также с диагнозом «серозный рак яичников II–IV стадии». В данной группе также представлены пациентки с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ИБС, аритмия, сахарный диабет). Все пациентки данной группы получали специализированное лечение в полном объеме (циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии препаратами платины и таксанами). Пациентки контрольной группы не получали пробиотики в течение химиотерапии.

Для изучения эффективности проводимого лечения в группах оценивались:

- общее состояние онкологического больного по шкале Карновского (определялся индекс Карновского, в процентном соотношении);
- качество жизни по опроснику European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) (version 3.0);
- результаты общеклинического и биохимического анализа крови.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 25 пациенток: 10 пациенток вошли в группу исследования и 15 пациенток – в контрольную группу. Средний возраст пациенток в группе исследования соста-

– performance status of an oncological patient according to the Karnofsky Performance Scale (Karnofsky performance score was determined, as a percentage);

– quality of life according to the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) (version 3.0);

– results of full blood count and blood chemistry.

Statistical processing was carried out using the Statistica 10 software package (StatSoft, USA).

RESULTS AND DISCUSSION

The study included 25 female patients: 10 patients were enrolled in the study group and 15 patients in the control group. The mean age of patients in the study group was 58.2 (42–72) years, in the control group it was 58.6 (41–73) years.

When analyzing the performance status of patients according to the Karnofsky Performance Scale, a positive dynamics was noted in the form of a significant increase in Karnofsky performance score in the study group (at $p < 0.05$) compared with the control. After the 3rd course of chemotherapy in the control group, Karnofsky performance score was 56% (the patient often needs help and medical care), while in the study group it was 65% (the patient sometimes needs help, but mostly takes care of himself).

Quality of life, functional capacity of the body, adverse events of antitumoral chemotherapy were studied according to the EORTC QLQ-C30. The results of filling out the EORTC QLQ-C30 questionnaire were evaluated in points. Significant data on the results of the completion of the questionnaire after the 3rd course of chemotherapy are given in Table 1.

According to the results of the survey, in female patients who took VedaBiotic, such subjective complaints as dyspnea, pain, sleep disturbance, asthenia, loss of appetite, nausea, vomiting and diarrhea were significantly less pronounced. Loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea in cancer patients may indicate a decrease in the level of functional reserves of the gastrointestinal tract (GIT) due to chemotherapy. The administration of probiotics can reduce the severity of these undesirable effects. Asthenia is also less pronounced in the study group, which we assess as a positive effect of the use of probiotics. Dyspnea is an indirect sign of hypoxia. A significant decrease in this symptom intensity in the study group may indicate an increase in hypoxic resistance of patients who took VedaBiotic. The manifestations of pain syndrome in cancer patients are the result of changes in the sensitivity of the nociceptive system with a yet

вил 58.2 (42–72) года, в контрольной группе – 58.6 (41–73) года.

При анализе общего состояния пациенток по шкале Карновского отмечена положительная динамика в виде достоверного увеличения индекса Карновского в группе исследования (при $p < 0.05$) в сравнении с контролем. После 3-го курса химиотерапии в контрольной группе индекс Карновского составил 56 % (больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание), тогда как в группе исследования – 65 % (больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам).

В ходе наблюдения было изучено качество жизни, функциональная активность организма, нежелательные явления противоопухолевой химиотерапии по результатам опроса EORTC QLQ-C30. Результаты заполнения опросника EORTC QLQ-C30 оценивались в баллах. Достоверные данные по результатам опроса после 3-го курса химиотерапии приведены в табл. 1.

Согласно результатам опроса, у пациенток, принимавших «ВедаБиотик», достоверно менее выражены такие субъективные жалобы, как одышка, боль, нарушение сна, слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея. Снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея у онкологических пациентов могут указывать на снижение уровня функциональных резервов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие химиотерапии. Прием пробиотиков способен уменьшить степень проявления данных нежелательных эффектов. Слабость и астенизация также менее выражены в группе исследования, что оценивается нами как положительный эффект на фоне применения пробиотиков. Одышка является косвенным признаком гипоксического синдрома.

unknown mechanism. The sleep improvement in the probiotic group may be due to a decrease in the severity of other chemotherapy side effects.

According to the results of general clinical blood analysis and blood chemistry, in the study group, the activity of liver markers was significantly lower and within the reference values (Table 2); while assessing other blood parameters, no significant differences were obtained. In the control group, the level of markers exceeded the reference range or approached it. A decrease in the activity of aminotransferases in patients taking VedaBiotik may indicate a hepatoprotective effect of the intestinal microbiota during its normal functioning due to an additional intake of probiotics.

CONCLUSION

Assessment of quality of life, performance status and adverse events of anticancer therapy accompanied by the use of probiotics showed the following:

1. Female patients who took probiotics improved their performance status, as assessed by the Karnofsky Performance Scale.

2. Patients who took VedaBiotic had significantly less pronounced subjective complaints, such as dyspnea, pain, sleep disturbance, asthenia, loss of appetite, nausea, vomiting, and diarrhea.

3. According to the results of biochemical analysis of blood, in the probiotic group, the level of liver enzymes was significantly lower.

4. VedaBiotic can be recommended for inclusion into the diet of oncological patients receiving anticancer therapy, in order to improve its tolerability and restore the colon microbiota.

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

Таблица 1. Оценка нежелательных явлений на фоне химиотерапии в группах исследования и контроля, баллы
Table 1. Evaluation of adverse events during chemotherapy in the study and control groups, points

Показатель Symptom	Группа исследования Study group	Контрольная группа Control group
Одышка / Dyspnea	1.80 ± 0.24**	3.13 ± 0.26
Боль / Pain	2.00 ± 0.24***	3.47 ± 0.13
Нарушение сна / Sleep disturbance	2.20 ± 0.24*	3.00 ± 0.20
Слабость / Asthenia	2.50 ± 0.14***	3.47 ± 0.13
Снижение аппетита / Loss of appetite	1.90 ± 0.23***	3.33 ± 0.23
Тошнота / Nausea	1.60 ± 0.18***	3.40 ± 0.16
Рвота / Vomiting	1.30 ± 0.17***	2.87 ± 0.19
Диарея / Diarrhea	1.50 ± 0.18*	2.40 ± 0.24

* Достоверно при $p < 0.05$.

Significant at $p < 0.05$.

** Достоверно при $p < 0.01$.

Significant at $p < 0.01$.

*** Достоверно при $p < 0.001$ в сравнении с контрольной группой.

Significant at $p < 0.001$ compared with the control group.

Таблица 2. Показатели аминотрансфераз после 3-го курса химиотерапии
Table 2. Aminotransferases parameters after the 3rd course of chemotherapy

Показатель / Parameter	Группа исследования Study group	Контрольная группа Control group	Референтные значения Reference values
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/l	16.50 ± 1.31**	37.00 ± 3.86	0–35
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/l	21.50 ± 2.63*	38.67 ± 3.71	0–45

* Достоверно при $p < 0.01$.

Significant at $p < 0.01$.

** Достоверно при $p < 0.001$ в сравнении с контрольной группой.

Significant at $p < 0.001$ compared with the control group.

Достоверное снижение данного показателя в группе исследования может свидетельствовать об увеличении гипоксической устойчивости пациентов, принимавших «ВедаБиотик». Проявления болевого синдрома у онкологических пациентов являются следствием изменения чувствительности ноцицептивной системы с пока неизвестным механизмом. Улучшение сна в группе, принимавшей пробиотики, может быть обусловлено снижением выраженности прочих побочных эффектов химиотерапии.

Согласно данным общеклинического и биохимического анализа крови, в группе исследования показатели активности печеночных маркеров достоверно ниже и находятся в пределах референтных значений (табл. 2), при оценке других показателей крови достоверных отличий не получено. В контрольной группе уровень печеночных маркеров превышает границу референтного диапазона или приближается к ней. Снижение активности аминотрансфераз у пациенток, принимавших «ВедаБиотик», может свидетельствовать о гепатопротекторном эффекте микробиоты кишечника при ее нормальном функционировании на фоне дополнительного приема пробиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка качества жизни, функционального состояния организма и нежелательных явлений противоопухолевой терапии на фоне приема пробиотиков показала следующее:

1. У пациенток, принимавших пробиотики, улучшается самочувствие и общее состояние, согласно оценке по шкале Карновского.

2. У пациенток, принимавших «ВедаБиотик», достоверно менее выражены такие субъективные жалобы, как одышка, боль, нарушение сна, слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

3. Согласно данным биохимического анализа крови, в группе, принимавшей пробиотики, достоверно ниже уровень печеночных ферментов.

4. Пробиотический препарат «ВедаБиотик» может быть рекомендован для включения в диету онкологическим пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для улучшения ее переносимости и восстановления микробиоты толстого кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf (дата обращения: 19.09.2022).
2. Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/547_2 (дата обращения: 19.09.2022).

REFERENCES

1. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) (2020). Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 252 p. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf (accessed 19.09.2022).
2. Ovarian cancer / fallopian tube cancer / primary peritoneal cancer: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. (2020). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/547_2 (accessed 19.09.2022).
3. Martin L., Birdsell L., Macdonald N. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion

3. Martin L., Birdsell L., Macdonald N. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index // *J. Clin. Oncol.* 2013;31(12):1539–1547. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
4. Обухова О.А., Курмуков И.А., Капшия Ш.Р. Питательная поддержка в онкологии // *Онкогинекология.* 2014;1:34–45.
5. Сыгов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO.* 2019;9(3s2):648–651. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-648-651.
6. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии: методическое руководство для врачей. М., 2006.
7. Unsal D., Menten B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study // *Am. J. Clin. Oncol.* 2006;29(2):183–188. DOI: 10.1097/01.coc.0000198745.94757.ee.
8. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия // *Вестник интенсивной терапии.* 2008;2:43–50.
9. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // *Злокачественные опухоли.* 2018;8(3s1):56–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69.
10. Войццкий В.Е., Лебедева В.А. Пробиотическое питание с целью профилактики и лечения энтероколитов, ассоциированного с противоопухолевой лучевой и химиотерапией: методические рекомендации для врачей. Новосибирск: Академиздат, 2018. 36 с.
11. Lu D., Yan J., Liu F. et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019;28(4):701–710. DOI: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0005.
12. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма; пер. с англ., под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 432 с.
13. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Горобей А.М. и др. Роль мультисинбиотика в комплексном лечении геронтологических пациентов // *Сиб. мед. вестн.* 2020;3:50–54.
14. Маркова Е.В., Сорокин О.В., Гольдина И.А. и др. Иммуномодулирующие свойства пробиотического препарата «ВедаБиотик» при старении // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;1:41–54. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-1-41-54.
- is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(12):1539–1547. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
4. Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Kasiya Sh.R. Nutritional support in oncology. *Gynecologic Oncology.* 2014;1:34–45. (In Russ.)
5. Sytov A.V., Leyderman I.N., Lomidze S.V., Nekhaev I.V., Khoteev A.Zh. Practical guidelines for the treatment of anorexia-cachexia syndrome in cancer patients. *Malignant Tumours: Practical Recommendations RUSSCO.* 2019;9(3s2):648–651. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-648-651. (In Russ.)
6. Snegovoy A.V., Leyderman I.N., Saltanov A.I., Strelchuk V.Yu. (2006). *Basic Principles and Technologies of Clinical Nutrition in Oncology: A Guidance for Physicians.* Moscow. (In Russ.)
7. Unsal D., Menten B., Akmansu M. et al. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006;29(2):183–188. DOI: 10.1097/01.coc.0000198745.94757.ee.
8. Luft V.M., Luft A.V. Nutritional support for cancer patients: opportunities and contradictions. *Annals of Critical Care.* 2008;2:43–50. (In Russ.)
9. Bagirova N.S., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V. Microbiome and cancer: is there a connection? (Review). *Malignant Tumours.* 2018;8(3s1):56–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69. (In Russ.)
10. Voytsitskiy V.E., Lebedeva V.A. (2018). *Probiotic Nutrition for the Prevention and Treatment of Enterocolitis Associated with Antitumor Radiotherapy and Chemotherapy: Guidelines for Physicians.* Novosibirsk: Akademizdat. 36 p. (In Russ.)
11. Lu D., Yan J., Liu F. et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019;28(4):701–710. DOI: 10.6133/apjcn.201912_28(4).0005.
12. Moorcraft S.Yu., Lee D., Cuningham D.D. (eds.) (2019). *Clinical Problems in Oncology. A Practical Guide to Management* (A.D. Kaprin, Trans. from Engl.). Moscow: GEOTAR-Media. 432 p.
13. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Gorobey A.M. et al. Role of multisynbiotics in the comprehensive treatment of gerontological patients. *Sibirskij Medicinskij Vestnik.* 2020;3:50–54. (In Russ.)
14. Markova E.V., Sorokin O.V., Goldina I.A. et al. Immunomodulating properties of the probiotic preparation, VedaBiotic in aging. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;1:41–54. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-1-41-54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мансурова Альфия Саматовна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешал-

ABOUT THE AUTHORS

Alfiya S. Mansurova – Researcher, Research Department of Oncology and Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4754-0384.

Vladimir E. Voytsitsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University; Deputy Chief Physician for Science, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center; Leading Researcher, Research Department of Oncology and

кина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4754-0384.

Войццкий Владимир Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по научной части ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0554-2581.

Красильников Сергей Эдуардович – д-р мед. наук, профессор, директор Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

Сорокин Олег Викторович – канд. мед. наук, генеральный директор ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия.

Зинатулин Сергей Накифович – врач-консультант ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия.

Панова Анастасия Сергеевна – менеджер ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия.

Бакулин Константин Александрович – канд. мед. наук, проректор по воспитательной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск.

Молокеев Алексей Владимирович – д-р биол. наук, директор по науке АО «Вектор-БиАльгам», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0554-2581.

Sergey E. Krasilnikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center; Professor, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

Oleg V. Sorokin – Cand. Sci. (Med.), Director General, VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia.

Sergey N. Zinatulin – Consulting Physician, VedaGenetika, LLC, Novosibirsk, Russia.

Anastasia S. Panova – Manager, VedaGenetika LLC, Novosibirsk, Russia.

Konstantin A. Bakulin – Cand. Sci. (Med.), Vice-Rector for Tutorial Work, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Alexey V. Molokeev – Dr. Sci. (Biol.), Director of Science, Vector-BiAlgam, JSC, Koltsovo, Novosibirsk, Russia