

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКА РАЗЛИЧНОГО ТИПА



Ахмедов Амед Суюнович, Орипов Фирдавс Суръатович

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ТУХУМДОННИНГ ТУРЛИ ХИЛ ХАВФЛИ ЎСМАЛАРИДА ДИАГНОСТИКА САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ

Ахмедов Амед Суюнович, Орипов Фирдавс Суръатович

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

MODERN METHODS FOR IMPROVING THE EFFICIENCY OF DIAGNOSIS IN MALIGNANT OVARIAN TUMORS OF VARIOUS TYPES

Akhmedov Amed Suyunovich, Oripov Firdavs Suratovich

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: amka.ametov@mail.ru

Резюме. Ушбу шарҳ мақолада тухумдоннинг хавфли ўсмаларида ҳужайра пролиферациясининг иммуногистокимёвий хусусиятлари таҳлил қилинган. Проллифератив фаолликнинг ўсма жараёнининг ривожланиши ва прогресслашидаги ўрнига, шунингдек, унинг асосида ётган муҳим молекуляр ва ҳужайравий механизмларга алоҳида эътибор қаратилган. Шарҳда пролиферация маркери бўлган Ki - 67 иммуногистокимёвий таҳлили ва унинг ўсма агрессивлиги, касаллик кечиши ҳамда беморлар учун прогноз билан боғлиқлиги ўрганилган. Шунингдек, замонавий иммуногистокимёвий тадқиқот усуллари, уларнинг диагностик ва прогностик аҳамияти, Ki - 67 маркеридан фойдаланишнинг ўсмага қарши терапия танлаидаги истиқболлари ва уни клиник амалиётда қўллашнинг инновацион ёндашувлари муҳокама қилинган.

Калим сўзлар: пролиферация даражаси (Ki - 67), иммуногистокимё, тухумдон ўсмалари, ўсмага қарши терапия.

Abstract. This review article presents an analysis of the immunohistochemical characteristics of cellular proliferation in malignant ovarian tumors. Particular attention is given to the role of proliferative activity in the development and progression of the tumor process, as well as to the key molecular and cellular mechanisms underlying it. The review includes an analysis of the immunohistochemical proliferation marker Ki-67 and its relationship with tumor aggressiveness, disease course, and patient prognosis. Modern immunohistochemical methods, their diagnostic and prognostic significance, the prospects for using the Ki-67 marker in the selection of antitumor therapy, and possible innovative approaches to its application in clinical practice are also discussed.

Keywords: proliferation index (Ki-67), immunohistochemistry, ovarian tumors, antitumor therapy.

Введение. Морфологические и иммуногистохимические особенности злокачественных опухолей яичника остаются одной из наиболее изучаемых, но одновременно и дискуссионных тем онкогинекологии. Несмотря на хорошую характеристику серозных, эндометриоидных и герминогенных опухолей в литературе, их гистологическая вариабельность и клиническая гетерогенность требуют дальнейших исследований [17]. Особый интерес вызывает ангиогенез, который способствует инвазии и метастазированию, делая рак яичника одной из наиболее агрессивных опухолей женской репродуктивной системы [2,3].

Высокая смертность во многом связана с поздней диагностикой, поэтому поиск информативных молекулярных маркеров имеет ключевое значение [1, 10].

Одним из наиболее изучаемых индикаторов пролиферации является Ki-67, экспрессирующий-ся во всех фазах клеточного цикла, кроме G0. Его высокий уровень отражает активное деление клеток и коррелирует с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом. Серозные карциномы, как правило, демонстрируют более высокую экспрессию Ki-67 по сравнению с муцинозными и эндометриоидными опухолями, что согласуется с

их склонностью к быстрому прогрессированию и рецидивам [7].

Значимость Ki-67 возрастает при сочетании с другими маркерами (p53, WT1, PAX8), что позволяет уточнить молекулярный подтип опухоли и выбрать оптимальную тактику терапии [15,16]. Отдельные работы оценивают Ki-67 в аспиратной жидкости как потенциальный неинвазивный метод диагностики, однако такие подходы пока экспериментальны. Важной проблемой остаётся отсутствие единых пороговых значений: в разных исследованиях они колеблются от 10% до 30% и более [5, 11]. Современные цифровые методы морфометрии (например, Qu Path) открывают перспективы для стандартизации оценки.

Интересно, что высокая экспрессия Ki-67 может ассоциироваться как с лучшей чувствительностью к цитотоксической терапии, так и с развитием резистентности, что подчёркивает необходимость многоцентровых исследований [12]. Сегодня во многих странах Ki-67 включён в рутинные панели иммуногистохимии, однако чаще используется как вспомогательный показатель, требующий сопоставления с морфологией и клиникой [6,14].

В последние годы внимание уделяется изучению Ki-67 в метастазах и динамике его экспрессии в ходе лечения. Тем не менее, маркер неспецифичен и экспрессируется и в физиологически пролиферирующих тканях [13].

Ki-67 является ценным инструментом диагностики и прогнозирования злокачественных опухолей яичника.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 70 женщин с новообразованиями яичников, проходивших обследование и лечение в Самаркандском филиале Республиканского НПМЦ онкологии и радиологии в период с сентября 2022 по декабрь 2024 гг. Рак яичников (РЯ) диагностирован у 60 пациенток (85,7%), доброкачественные опухоли — у 10 (14,3%). Во всех случаях диагноз подтверждён гистологически согласно классификации ВОЗ (2003) (табл. 1).

Возраст пациенток с РЯ варьировал от 17 до 63 лет (средний — $42,2 \pm 1,2$ года). Наибольшая частота приходилась на 37 – 60 лет, преимущественно за счёт серозной карциномы (50%). Эндометриоидный рак чаще выявлялся в 26 – 35 лет (30%), герминогенные опухоли — в 17 – 25 лет (20%).

Таблица 1. Распределение больных раком яичников с учетом стадии FIGO и гистологического строения опухоли

Стадия	Гистологическое строение рака яичников (частота, абс.)		
	Серозная аденокарцинома	Эндометриоидная аденокарцинома	Герминогенная опухоль
I (n = 42)	24	12	6
II (n = 16)	5	6	5
III (n = 2)	1	0	1
Всего	30	18	12

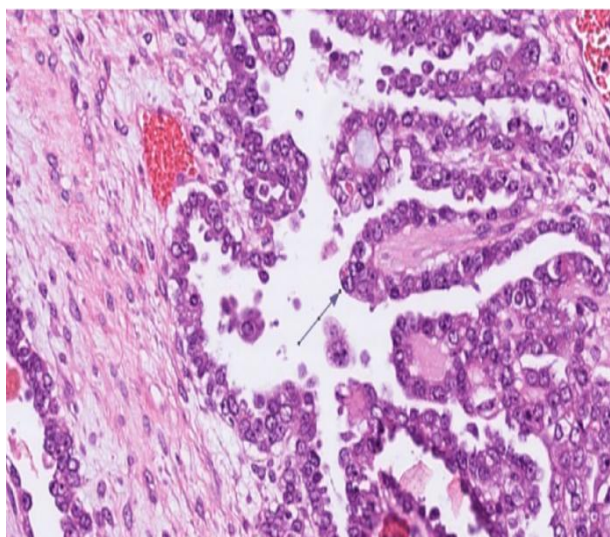


Рис. 1. Серозная карцинома низкой степени злокачественности с криброзными паттернами. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 20$

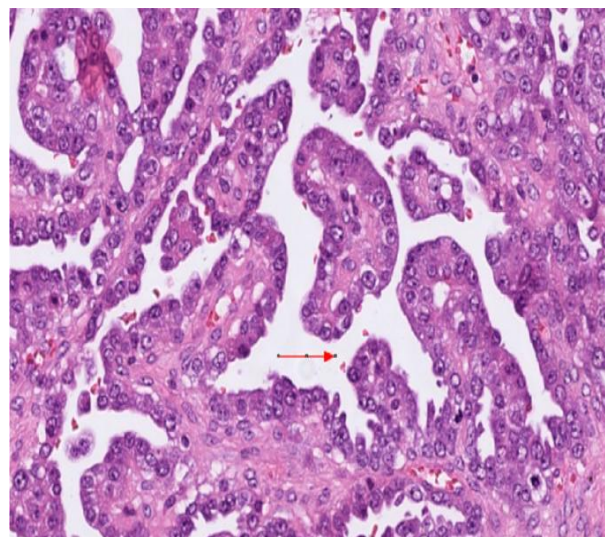


Рис. 2. Серозная карцинома низкой степени злокачественности с папиллярными ветвями представляющие собой тонкие и небольшие структуры с минимальной фиброваскулярной стромой. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 40$

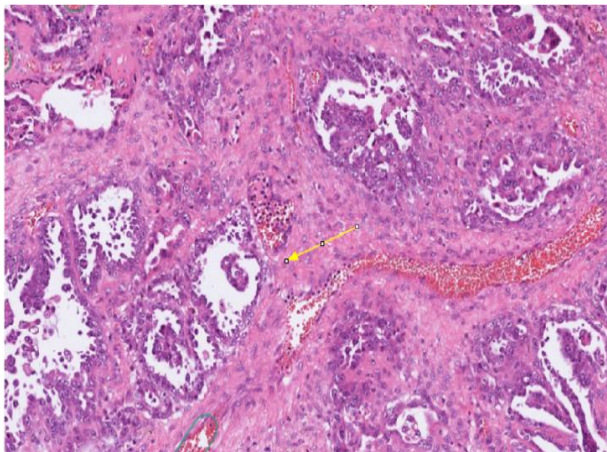


Рис. 3. Серозная карцинома низкой степени злокачественности, структуры часто окружены щелями или просветами, что может отражать лимфатические пространства или реакцию стромальных фибробластов. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 10$

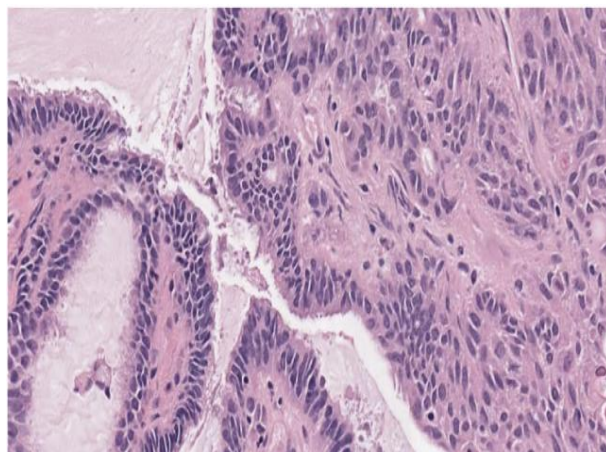


Рис. 4. Хорошо дифференцированная эндометриодная аденокарцинома характеризуется преимущественно сплошным или кривозным (решетчатым) типом роста железистых структур. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 20$

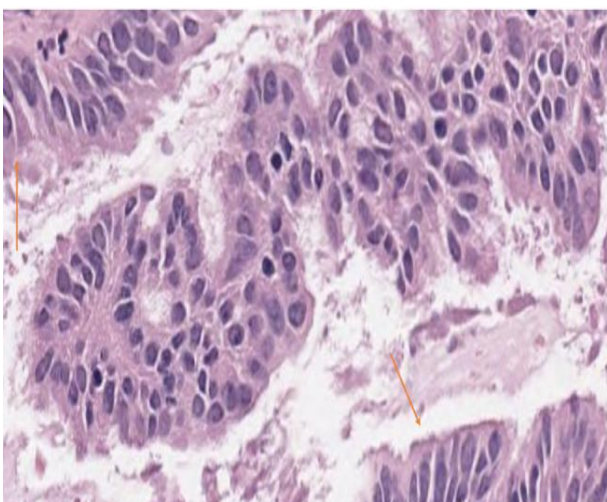


Рис. 5. Хорошо дифференцированная эндометриодная аденокарцинома выстлана высоким многослойным цилиндрическим эпителием с чёткими просветными границами. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 40$

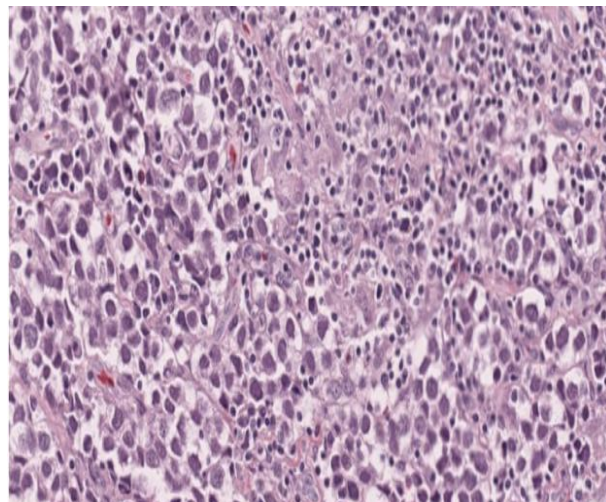


Рис. 4. Клетки дисгерминомы крупные и имеют овальную или округлую форму, четко очерченные границы цитоплазмы. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 20$

Среди обследованных 32 женщины сохраняли репродуктивную функцию, 15 находились в пременопаузе и 13 — в менопаузе (продолжительностью 2–13 лет).

Среди обследованных пациенток с РЯ преобладала серозная аденокарцинома (30 случаев), эндометриодная аденокарцинома диагностирована у 18 женщин, герминогенные опухоли — у 12.

Серозный рак яичника низкой степени злокачественности (Low Grade Serous Carcinoma). Отличается сложной архитектурой, но протекает менее агрессивно по сравнению с другими опухолями яичника, что является её диагностической особенностью (рис. 1, 2).

Несмотря на активную пролиферацию, опухоль сохраняет целостность органа и не проявляет выраженной инвазии. На гистологических препара-

татах LGSC представлена тонкими папиллярными разветвлениями эпителиальных клеток, формирующих неупорядоченную систему, внешний вид которой зависит от типа метаплазированного эпителия. В отличие от более структурированной атипичной пролиферативной серозной опухоли (APST), здесь отсутствует чёткая иерархия: папиллярные ветви хаотичны и напоминают спонтанный рост.

Характерным является наличие кривозных и микропапиллярных структур, отражающих особенность этой опухоли — пролиферацию без выраженного разрушения окружающих тканей.

Инвазивное поведение LGSC можно охарактеризовать как умеренное: оно менее агрессивно, чем у высокозлокачественных опухолей, но при этом сохраняет настойчивую способность к распространению. Рост в строму обычно носит

не фронтальный, а более рассеянный характер, что приводит к утрате чёткой архитектуры.

Инфильтративный рост часто выглядит хаотично — поля клеток и железисто-микропапиллярные структуры создают картину дезорганизованного проникновения в ткань. Характерными являются светлые щели вокруг опухолевых образований, которые можно рассматривать как возможный признак взаимодействия опухоли со стромой. Эти изменения могут отражать либо проникновение клеток в лимфатические каналы, либо реактивную перестройку со стороны фибробластов (рис. 3).

Морфология LGSC — это не просто набор признаков. Это тонкая морфологическая характеристика, где каждый элемент важен: и форма клеток, и степень атипии. И чтобы не упустить суть, нужно не только видеть, но и внимательно интерпретировать.

Хорошо дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома (well-differentiated endometrioid adenocarcinoma). Производит впечатление упорядоченной структуры, но за этой кажущейся гармонией скрывается агрессивная морфология (рис. 4, 5).

Основным типом роста является криброзный или сплошной паттерн с плотной упаковкой желез и чётко читаемыми просветами. Несмотря на внешнюю «геометрию», клетки демонстрируют выраженный ядерный атипизм, что подчёркивает злокачественный потенциал опухоли.

Однако массивные папиллярные структуры и признаки переходноклеточной дифференцировки указывают на истинную злокачественность.

Таким образом, характерная «двойственность» морфологии требует повышенного внимания при диагностике.

Герминогенные опухоли: Дисгерминома. Клетки дисгерминомы кажутся однотипными: крупные, с чёткими контурами, светлой цитоплазмой и центральным ядром (рис. 6). Однако при внимательном рассмотрении заметна их вариабельность — размеры колеблются от 15 до 25 мкм, ядра варьируют от округлых до асимметричных (рис. 7).

Цитоплазма обильная, слабозернистая, эозинофильная или прозрачная, что отражает метаболическую активность опухоли.

Важным фактором выступает нестабильность гликогена при формалиновой фиксации, влияющая на PAS-реакцию, а в замороженных срезах могут выявляться липиды. Ядро, занимающее до половины объёма клетки, с выраженными ядрышками и мелкозернистым хроматином указывает на активный синтез. Митотическая активность отличается пестротой: от спокойных зон до участков с высокой плотностью митозов, что объясняет неоднородность клинического поведе-

ния и разную терапевтическую чувствительность дисгермином.

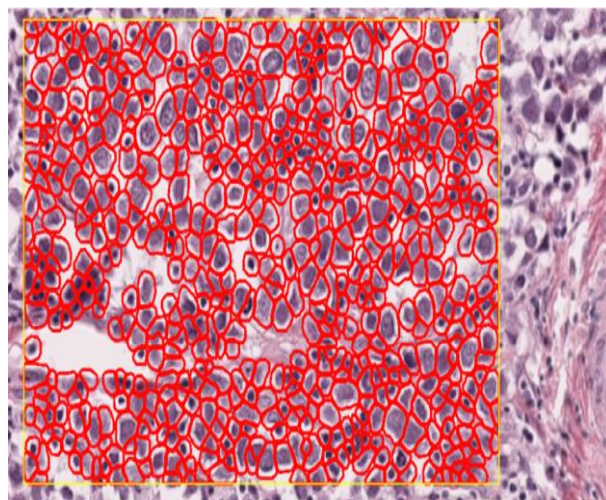


Рис. 7. Дисгерминома. Клеточные контуры хорошо различимы. Цитоплазма обильная, светлая, слабо зернистая, эозинофильная или прозрачная (обработка при помощи QuPath 0.5.1). Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 20$

В целом, эта опухоль — не просто «типичное» новообразование половых клеток, а сложная система с уникальными морфологическими и метаболическими особенностями, представляющая особый интерес для диагностики и изучения.

Результаты иммуногистохимических исследований степени пролиферации Ki-67 позитивных клеток. Одним из ключевых показателей биологического поведения опухоли является её пролиферативная активность. Для её оценки применялось иммуногистохимическое исследование с использованием маркера Ki-67, по которому рассчитывался индекс пролиферации опухолевых клеток. В таблице 2 приведены результаты морфометрического анализа Ki-67 для четырёх групп:

- контроль (нормальная ткань без атипии),
- серозная карцинома низкой степени злокачественности,
- высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома,
- дисгерминома.

Для каждой группы учитывались: процент и абсолютное число Ki-67-позитивных клеток, их площадь и периметр.

В контрольной группе отмечены минимальные показатели пролиферации Ki-67 (медиана 2,08%; ДИ 1,83–2,38). При серозной карциноме медиана повышалась до 7,93% (ДИ 7,48–8,39), при эндометриоидной аденокарциноме — до 14,16% (ДИ 13,49–14,84), а максимальные значения зафиксированы при дисгерминоме (25,47%; ДИ 24,48–26,37). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика степени пролиферации Ki-67 позитивных клеток.

Вариации	Контроль	Серозная	Эндометриоидная	Дисгерминома	Уровень значимости. p value
Степень пролиферации (%)	2.08 (1.8275-2.38)	7.93 (7.49-8.39)	14.16 (13.4975-14.84)	25.465 (24.475-26.3725)	0,00000000071 (p < 0,05)

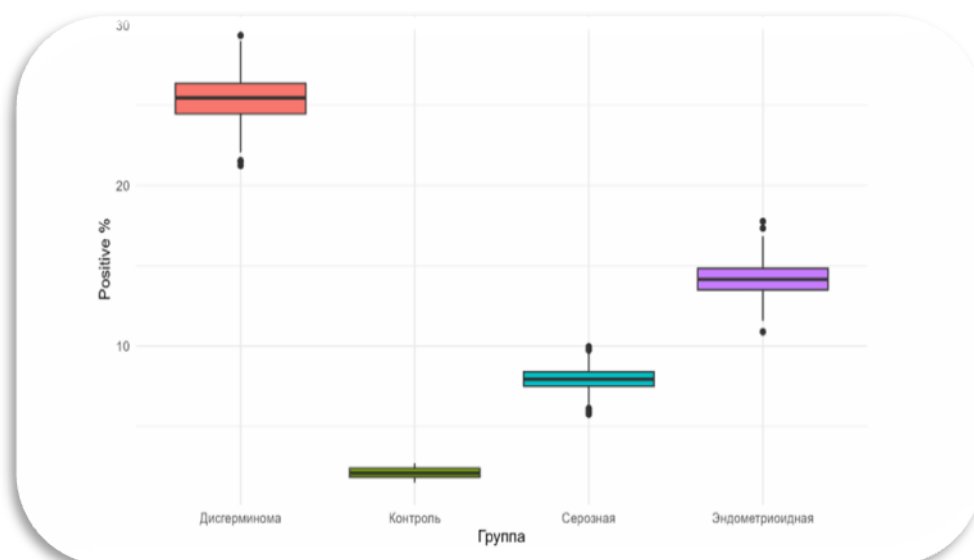


Рис. 8. Boxplot – график степени пролиферации Ki-67 позитивных клеток (обработка при помощи программы Python)

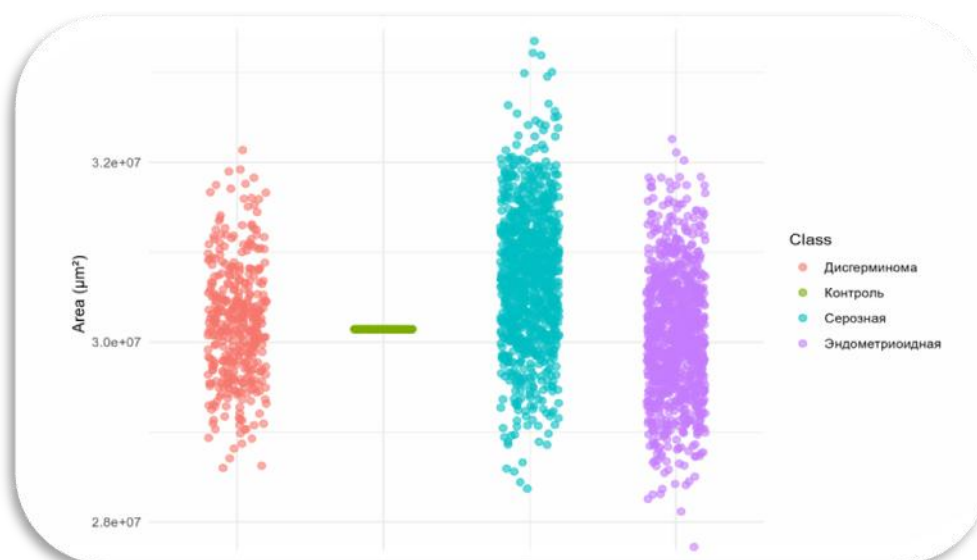


Рис. 9. Dot plot – график рассеяния пролиферации Ki-67 позитивных клеток (обработка при помощи программы Python)

Согласно морфометрии, дисгерминома демонстрирует наибольшую пролиферативную активность, что соответствует литературным данным о высокой митотической активности герминогенных опухолей. Эндометриоидная и серозная карциномы занимают промежуточное положение.

Графическое представление (Boxplot) подтверждает статистические результаты: у дисгерминомы медиана и межквартильный размах указывают на высокую однородность показателя; у серозной и эндометриоидной опухолей просле-

живается последовательный рост медианы и увеличение вариабельности; контрольная группа характеризуется компактным распределением. Dot plot показывает широкий разброс значений у опухолей и однородность в контроле (рис. 8, 9).

Таким образом, количественная оценка Ki-67 позитивных клеток обладает высокой диагностической и прогностической значимостью. Использование относительных, абсолютных и морфометрических параметров обеспечивает более полное представление о характере опухолевого

роста. В условиях цифровой патологии такие методы повышают объективность диагностики и помогают в выборе терапии.

Основные выводы:

- **Морфология сосудистого русла:** Злокачественные опухоли яичника различного генеза характеризуются специфическими особенностями сосудистой архитектуры. Серозные и эндометриоидные опухоли демонстрируют более высокую сосудистую плотность и вариабельность размеров сосудов по сравнению с дисгерминомой, что указывает на различия в ангиогенном потенциале.

- **Пролиферативная активность (Ki-67):** Уровень экспрессии Ki-67 различается между группами. Наибольшая пролиферативная активность зафиксирована у дисгерминомы, что соответствует её агрессивному биологическому поведению. Серозная и эндометриоидная карциномы занимают промежуточное положение, тогда как в контрольной ткани экспрессия Ki-67 практически отсутствует.

- **Связь ангиогенеза и пролиферации:** Существует корреляция между выраженностью васкуляризации опухоли и уровнем пролиферации клеток. Опухоли с развитой сосудистой сетью чаще обладают более высоким индексом Ki-67, что указывает на возможную синергию ангиогенеза и клеточного деления.

- **Вариабельность внутри групп:** Для серозной и эндометриоидной карцином характерна выраженная внутригрупповая гетерогенность как по сосудистым параметрам, так и по уровню пролиферации.

- **Визуализация и статистический анализ:** Использование графических методов (dot plot, boxplot и др.) позволяет выявить скрытые закономерности и вариабельность, которые неочевидны при табличном представлении.

- **Значимость цифровой морфометрии:** Применение программного обеспечения (QuPath, R Studio) для количественного анализа морфометрических и иммуногистохимических данных является перспективным направлением. Эти методы повышают объективность, стандартизируют исследование и снижают влияние субъективного фактора.

Перспективы дальнейших исследований.

Перспективы дальнейших исследований представляются весьма широкими. В первую очередь целесообразно углублённое изучение ангиогенеза с использованием дополнительных иммуногистохимических маркеров (CD31, CD34, VEGF), что позволит более точно охарактеризовать сосудистый компонент опухолей яичника. Важно также провести корреляцию полученных морфометрических и иммуногистохимических данных с клиническими исходами (стадия, степень дифферен-

цировки, выживаемость), что даст возможность определить прогностическую значимость исследуемых параметров. Особого внимания требует анализ взаимодействия ангиогенеза и пролиферации, включая применение корреляционных методов и математического моделирования опухолевого роста. Перспективным направлением является расширение спектра исследуемых опухолей за счёт включения муцинозных, светлоклеточных и других гистологических вариантов, что обеспечит более полное представление о морфологических и иммуногистохимических различиях. Внедрение цифровых технологий, включая машинное обучение и алгоритмы искусственного интеллекта, открывает новые возможности для автоматизации распознавания и количественной оценки Ki-67-позитивных клеток и сосудистых структур, повышая точность и воспроизводимость анализа. В дальнейшем актуальным является также поиск новых молекулярных и иммуногистохимических маркеров (p53, Bcl-2, каспазы и др.), которые позволят комплексно оценить биологическое поведение опухолей. Реализация указанных направлений будет способствовать созданию объективных диагностических и прогностических критериев, а также практическому внедрению результатов исследований в клиническую онкоморфологию.

Литература:

1. Battista M.J., et al. Ki-67 как независимый прогностический фактор у неотобранной когорты пациентов с эпителиальным раком яичников // *Oncology Reports*. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 501–507
2. Brown K.L. Ki-67 and its role in tumor proliferation // *Cancer Research*. – 2017. – Vol. 77, No. 14. – P. 3450–3455.
3. Chen M., Yao S., Cao Q., Xia M., Liu J., He M. Прогностическая ценность Ki-67 при высокоградентной серозной карциноме яичников: ретроспективный анализ // *Oncotarget*. – 2016. – Т. 7, № 51. – С. 83164–83175.
4. Heayn M., Skvarca L.B., Zhu L., Edwards R.P., Olawaiye A.B., Modugno F., Elishaev E., Bhargava R. Влияние индекса Ki-67 на прогностическую значимость оценки ответа на химиотерапию у пациентов с карциномой фаллопиевых труб и яичников // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2021. – Т. 40, № 3. – С. 278–285.
5. Qiu D., Cai W., Zhang Z., Li H., Zhou D. Высокая экспрессия Ki-67 значительно ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов с раком яичников: данные метаанализа // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – Т. 299. – С. 1415–1427.
6. Rödel F., Zhou S., Györfy B., Raab M., Sanhaji M., Mandal R., Martin D., Becker S., Strebhardt K. Прогностическая значимость маркеров пролиферации Ki-67 и Plk1 у пациентов с ранней стадией

серозной карциномы яичников низкой степени злокачественности // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Т. 10. – С. 558932.

7. Salma U., et al. Экспрессия Ki-67 в опухолях яичников и её корреляция с типом опухоли и гистологическим классом // *Journal of Histopathology and Cytopathology*. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 50–56.

8. Saidolimovich K. A. Classification of acquired lower jaw defects // *Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing*. – 2023. – Т. 1. – №. 2. – С. 12-18.

9. Su W., Chang S., Wang Y., Ding J., Jiang Q., Ding H., Ni G. Прогностическая значимость Ki-67 у пациентов с раком яичников // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2025. – Т. 46, № 1. – С. 76–81.

10. Wang Y., Li X. The correlation between Ki-67 expression and chemotherapy response in ovarian cancer patients // *Oncology Reports*. – 2020. – Vol. 33, No. 2. – P. 123–129.

11. Zhou M., et al. Роль p53 и Ki-67 как прогностических факторов при раке яичников: систематический обзор и объединённый анализ // *Remedy Publications*. – 2018. – С. 1–6.

12. Антонеева И. И., Петров С. Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника. – 2008.

13. Байрамова Н. Н. и др. Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника: морфологические и иммуногистохимические особенности // *Злокачественные опухоли*. – 2019. – Т. 9. – №. 2. – С. 12-19.

14. Иванов И.И., Петров П.П. Исследование экспрессии Ki-67 при раке яичников // *Онкология*. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 45–50.

15. Иванцов А. О., Мацко Д. Е. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей // *Практическая онкология*. – 2011. – Т. 12. – №. 4. – С. 185-193.

16. Карапетян В. Л. и др. Прогностическое значение экспрессии белка Ki-67 в ткани опухоли больных раком яичников I-II стадий // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2010. – Т. 9. – №. 3. – С. 31-35.

17. Ризаев Ж. А., Абдуллаев А. С., Кубаев А. С. Перспективы лечения невритов в комплексе с этилметилгидроксипиридина сукцинат и комбилипен // *Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования*. – 2022. – С. 20-24.

18. Ризаев Ж. А., Кубаев А. С., Абдукадиров А. А. Состояние риномаксиллярного комплекса и его анатомо-функциональных изменений у взрослых больных с верхней микрогнатией // *Журнал теоретической и клинической медицины*. – 2020. – №. 3. – С. 162-165.

19. Ризаев Ж. А., Ризаев Э. А., Кубаев А. С. Роль иммунной системы ротовой полости при инфицировании пациентов коронавирусом SARS-COV-2 // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. – 2020. – №. 3. – С. 67-69.

20. Ризаев Ж. А., Кубаев А. С., Лим Т. В. Влияние хронического гастродуоденита на гигиеническое состояние полости рта при стоматите и гингивите у больных // *Confrencea*. – 2025. – Т. 1. – С. 39-40.

21. Ризаев Ж. А. и др. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта у пациентов с COVID-19 // *Американский журнал медицины и медицинских наук*. – 2022. – Т. 12. – №. 5. – С. 466-470.

22. Фолкман Д. Роль ангиогенеза в росте опухолей // *Журнал экспериментальной онкологии*. – 1971. – Т. 12, № 3. – С. 345–350.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКА РАЗЛИЧНОГО ТИПА

Ахмедов А.С., Орипов Ф.С.

Резюме. В данной обзорной статье представлен анализ иммуногистохимических характеристик клеточной пролиферации при злокачественных опухолях яичника. Особое внимание уделено роли пролиферативной активности в развитии и прогрессировании опухолевого процесса, а также ключевым молекулярным и клеточным механизмам, лежащим в её основе. Обзор включает анализ иммуногистохимического маркера пролиферации Ki-67 и его взаимосвязь с агрессивностью опухоли, особенностями течения заболевания и прогнозом для пациенток. Также рассматриваются современные методы иммуногистохимического исследования, их диагностическое и прогностическое значение, перспективы применения маркера Ki-67 в выборе противоопухолевой терапии и возможные инновационные подходы к его использованию в клинической практике.

Ключевые слова: степень пролиферации (Ki - 67), иммуногистохимия, опухоли яичника, противоопухолевая терапия.