



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МКК
G01N 33/52 (2006.01)
G01N 33/82 (2006.01)
A61B 5/1468 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) СИК
G01N 33/52 (2021.08)
G01N 33/82 (2021.08)
A61B 5/1468 (2021.08)
A61P 35/02 (2021.08)
A61P 35/00 (2021.08)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 27.12.2021)
Пошлина: Установленный срок для уплаты пошлины за 3 год: с 07.04.2022 по 06.04.2023. При
уплате пошлины за 5 год: дополнительный 9-месячный срок с 07.04.2022 по 06.10.2023
размер пошлины увеличивается на 50%.

(21)(22) Заявка: 2021109576, 06.04.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.04.2021

Дата регистрации:
22.12.2021

Приоритет(ы):
(25) Дата подачи заявки: 06.04.2021

(42) Опубликовано: 22.12.2021 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2702010 C1, 03.10.2019.
ГАРИФУЛЛОВА Ю. В. Клиническое
значение витамина D в течении и
прогрессирования мастопатии у женщин.
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук. Казань, 2018.
157 с., BERUBE S. et al. Vitamin D, calcium,
and mammographic breast densities. Cancer
Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(9):1466-
1472. WANG D.

et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast
cancer risk: a meta-analysis of prospective
studies. Tumour Biol. 2013, 34(6), p.3509-
3517. KIM Y. et al. Vitamin D intake, blood
25(OH)D levels, and breast cancer risk or
mortality: a meta-analysis. Br J Cancer. 2014,
110(11), p.2772-2784. MOHR S.B. et al.
Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention
of breast cancer: pooled analysis. Anticancer
Res. 2011, 31(9), p.2939-2948.

Адрес для переписки:
153012, Ивановская обл., г. Иваново,
Шереметевский пр-кт, 8, ФГБОУ ВО
"Ивановская государственная
медицинская академия"

(72) Автор(ы):
Фролова Дарья Евгеньевна (RU),
Громова Ольга Алексеевна (RU),
Лавочкина Нина Павловна (RU),
Томилова Ирина Константиновна (RU),
Торшин Иван Юрьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Ивановская
государственная медицинская академия"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)

(54) Способ выбора лечебной дозы приема холекальциферола для пациентки с недостаточной
обеспеченностью или дефицитом витамина D, перенесшей рак молочной железы

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и раскрывает способ
выбора лечебной дозы приема холекальциферола для пациентки с недостаточностью
или дефицитом витамина D перенесшей рак молочной железы. Способ
характеризуется тем, что вычисляют разность между количественными показателями
Imax, MDA, ДЭК, полученными через 6 месяцев после начала терапии,
предполагающей прием холекальциферола в выбранной лечебной дозе и исходным
значением вышеуказанных количественных показателей, в случае снижения
показателя Imax, снижении уровней MDA, ДЭК в венозной крови пациентки в
пределах референтных значений делают вывод о том, что выбранная лечебная доза
приема холекальциферола для указанной пациентки является оптимальной. Эффект
предлагаемой дозы 5000 МЕ приема холекальциферола у пациенток с
недостаточностью или дефицитом витамина D, перенесших рак молочной железы,
заключается в снижении показателей перекисного окисления липидов, таких как Imax
и MDA, снижении уровня ДЭК эндотелиальных клеток, свидетельствующие об
изостазии гомеостаза процессов окисления и нормализации эндотелиальной функции
сосудов. 5 табл., 3 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии и может быть
использовано для лечения недостаточности или дефицита витамина D25(OH)D у
пациенток, перенесших рак молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущим в мире онкологическим
заболеванием по распространенности среди женского населения. Ежегодно по всему
миру регистрируется 1,2 миллиона новых случаев рака молочной железы. При этом
уровень смертности очень высок [Wu X., Zou T., Cao N., Ni J., Xu W., Zhou T., Wang X.
Plasma Homocysteine Levels and Genetic Polymorphisms in Folate Metabolism Are
Associated With Breast Cancer Risk in Chinese Women. Hered. Cancer. Clin. Pract. 2014.
12(1). 2. Doi: 10.1186/1897-4287-12-2]. Низкая концентрация метаболита 25(OH)D в
сыворотке крови, указывающего на недостаточную обеспеченность витамином D
организма человека, также ассоциирована с повышенным риском возникновения рака
молочной железы. Дефицит витамина D является новой нефункционной патологией
XXI века среди взрослых людей, проживающих севернее 35-й параллели. [Zhilenko
MI, Gusakova DA, Tyuzikov IA. Prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency in
routine clinical practice. 2017; 7(1): 10-5. In Russian]. Лечение дефицита витамина D
(<20 нг/мл) у взрослых рекомендуется с использованием различных схем, дозы
холекальциферола подбираются индивидуально и зависят от сопутствующей
патологии. Рекомендуемые суточные дозы холекальциферола от 5000 МЕ до 10000
МЕ (Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов, Москва
2020 г.).

Таким образом, сохраняется потребность в разработке оптимальной лечебной дозы
приема холекальциферола у пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина D,
страдающих РМЖ.

Ввиду отсутствия единого подхода в назначении дозы холекальциферола
пациенткам с дефицитом и недостаточностью витамина D25(OH), перенесшим рак
молочной железы (РМЖ), выполнено изучение приема холекальциферола в дозе 5000
МЕ и 10000 МЕ с оценкой состояния ПОЛ и эндотелиальной функции в венозной
крови.

В ходе проведения патентно-информационных исследований, сообщений о точной
дозе приема холекальциферола пациенткам с дефицитом витамина D25(OH)D,
перенесшими рак молочной железы, с оценкой состояния ПОЛ и эндотелиальной
функции не выявлено.

Технический результат заключается в разработке оптимальной лечебной дозы на
основе анализа динамики изменений параметров после приема холекальциферола в
течение шести месяцев у пациенток с недостаточной обеспеченностью или
дефицитом витамина D, перенесших РМЖ.

Сущность предлагаемого способа заключается в выборе лечебной дозы
ежедневного приема холекальциферола при недостаточной обеспеченности или
дефиците витамина D у пациенток, перенесших РМЖ.
В сыворотке крови указанного контингента измеряли промежуточный метаболит
витамина D25(OH)D в исходном состоянии и через 6 месяцев ежедневного приема
холекальциферола в дозе 5000 МЕ или 10000 МЕ с определением показателей
перекисного окисления липидов (ПОЛ) и количества десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови. Интенсивность ПОЛ определяли методом
индуцированной хемилюминесценции с измерением ПОЛ предредли методом
Нижний Новгород). Стандартная компьютерная обработка сигнала включала в себя
расчет следующих показателей:

I_{max} - значение максимальной интенсивности за все время измерения, размерность
- мВ;

S - светосумма за 30 сек, размерность - мВ × сек; tgL, со знаком (-), размерность -
мВ/сек;

MDA - конечный продукт неферментативной утилизации продуктов ПОЛ,
показатель деструкции мембран клеток.

Показатели метаболита витамина D25(OH)D, эндотелиальных клеток и ПОЛ в
сыворотке крови обследованных групп пациенток, перенесших РМЖ отражены в
таблице 1.

Примечание к таблице 1, где:

* - достоверность отличия с группой контроля p<0,05; ** - p<0,001;

k - достоверность отличия между группами пациенток, принимающими 5000МЕ и
10000МЕ k<0,05; kk - p<0,001;

x - достоверность отличия между показателями исходными и через 6 месяцев
приема витамина D - p<0,05; xx - p<0,001.

В группе пациенток, перенесших РМЖ, с суточным приемом холекальциферола в
дозе 10000 МЕ выявлено достоверное увеличение в венозной крови показателей
количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭК) (исх. - 11,36×10⁵; через 6
месяцев - 16×10⁵; p=0,001) и малонового диальдегида (МДА) (исх. - 3,46; через 6
месяцев - 4,78; p=0,001), которые находились в прямой корреляционной связи
(r=+0,85). Тогда как в группе пациенток, перенесших РМЖ, с суточным приемом
холекальциферола в дозе 5000 МЕ показатели количества десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови (ДЭК) (5,5×10⁵ и 4,5×10⁵ соотв.; p=0,001) и
малонового диальдегида (МДА) (исх. - 3,79; через 6 месяцев - 3,82; p=0,05) в венозной
крови оставались в пределах референтных значений. Высокая доза холекальциферола
в объеме 10000 МЕ у пациенток, перенесших РМЖ, способствовала повышению
активности перекисного окисления липидов и формированию эндотелиальной
дисфункции.

Статистически достоверные в динамике параметров группами 5000МЕ и 10000МЕ.
«Δ», разность по окончании терапии (6 мес.) минус исходное значение (день 0)
отражены в таблице 2.

Определение оптимальной лечебной дозы приема холекальциферола у пациенток с
недостаточностью или дефицитом витамина D со злокачественным новообразованием
(ЗНО) молочной железы в анамнезе, является 5000 МЕ. При анализе динамики
изменений параметров после приема холекальциферола в дозе 5000МЕ в течение
шести месяцев отмечено достоверное снижение показателей I_{max}
(ΔI_{max}=-20,00±5,83, 10000 МЕ: +5,33±5,24, p=0,00001), MDA (ΔMDA 0,03±0,63,
10000МЕ: 1,21±1,06, p=0,02298) и уровня десквамированных эндотелиоцитов (ΔДЭК
-1,00±1,55, 10000 МЕ: 4,67±1,97, p=0,00015) в венозной крови в пределах
референтных значений, тогда как прием холекальциферола в дозе 10000 МЕ в течение
шести месяцев способствовал увеличению показателей I_{max}, MDA и ДЭК.

Таким образом, для пациенток со ЗНО молочной железы в анамнезе оптимальной
лечебной дозой ежедневного приема холекальциферола является 5000 МЕ.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении активности перекисного
окисления липидов и формировании эндотелиальной дисфункции при ежедневном
приеме холекальциферола в дозе 10000 МЕ в сутки, тогда как ежедневный прием
препарата витамина D в суточной дозе 5000 МЕ способствовал изостазии гомеостаза
процессов окисления и нормализации эндотелиальной функции сосудов.

Пример №1:

Больная Ю., 28 лет

Из анамнеза: в течение 6 месяцев пациентка Ю. принимала холекальциферол по
5000 МЕ в сутки согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации
эндокринологов, 2018.

Диагноз:

Злокачественное новообразование левой молочной железы урТ2N2M0 IIIa ст. LumB
(Her2/neu3+) позитивный. Состояние после РМЭ слева, АПХТ 8 курсов (АС+Т),
лучевой терапии. В процессе гормонотерапии (тамоксифен 20 мг). III клиническая
группа.

Дефицит витамина D.

Гистологическое заключение - инфильтративный рак неспецифического типа GII в
9 л/у - метастазы рака.

Иммуногистохимическое заключение - РЭ+, РП+; Her2/neu-положительный по
FISH; Ki67=11%.

Показатели изменений витамина D(25OH) D, ПОЛ и десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови у пациентки Ю., перенесшей РМЖ, на фоне
ежедневного приема холекальциферола в дозе 5000 МЕ в течение 6 месяцев отражены
в таблице 3.

Пример №2:

Больная И., 29 лет.

Из анамнеза: в течение 6 месяцев больная И. принимала лекарственную дозу
холекальциферола по 10000 МЕ в сутки согласно клиническим рекомендациям
Российской ассоциации эндокринологов, 2018.

Диагноз:

Злокачественное новообразование правой молочной железы урТ2N0M0 IIa стадия.
Her2/neu3+ позитивный. Состояние после РМЭ слева, АПХТ 8 курсов (АС+Т),
лучевой терапии. III клиническая группа.

Недостаточность витамина D.

Гистологическое заключение - инвазивный дольковый рак.
Иммуногистохимическое заключение - РЭ- отриц; РП - отриц; Her2/neu=3+;
Ki67=80%

Показатели изменений витамина D(25OH) D, ПОЛ и десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови у пациентки И., перенесшей РМЖ, на фоне
ежедневного приема холекальциферола в дозе 10000 МЕ в течение 6 месяцев
отражены в таблице 4.

Пример №3:

Больная Л., 46 лет.

В связи с адекватным уровнем промежуточного метаболита витамина D большой Л,
холекальциферол не назначен (Кл. рекомендации Российской ассоциации
эндокринологов от 2018 г.)

Диагноз: Злокачественное новообразование правой молочной железы урТ2N3M0
IIIc стадия. T1p, neg. Состояние после НАПХТ 8 курсов (АС+Т), РМЭ справа, лучевой
терапии. III клиническая группа.

Гистологическое заключение - инвазивный протоковый рак, G III.

Иммуногистохимическое заключение - РЭ- отриц; РП - отриц; Her2/neu=1+;
Ki67=40%

Показатели изменений витамина D(25OH)D, ПОЛ и десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови у пациентки Е., перенесшей РМЖ, без приема
холекальциферола отражены в таблице 5.

Эффект предлагаемой дозы 5000 МЕ приема холекальциферола у пациенток с
недостаточностью или дефицитом метаболита D25(OH)D в сыворотке крови,
перенесших рак молочной железы, заключается в снижении показателей перекисного
окисления липидов, таких как I_{max} и MDA (МДА), снижении уровня ДЭК
эндотелиальных клеток, свидетельствующие об изостазии гомеостаза процессов
окисления и нормализации эндотелиальной функции сосудов.

Показатели витамина D, эндотелиальных клеток и ПОЛ в сыворотке крови
обследованных групп пациенток, перенесших РМЖ

Показатели	1 гр. (Vit.D+5000 МЕ)		2 гр. (Vit.D+10000 МЕ)		К.гр. (Vit. D-)	
	Исх.	Через 6 мес.	Исх.	Через 6 мес.	Исх.	Через 6 мес.
Vit. D	16 [11,73; 20,2]	26 [23,7; 32]	29,35 [19,55; 31]	49,83 [31,77; 58,57]	24,52 [19,79; 34,89]	24,93 [17,41; 28,49]
ДЭК	6 [4,25; 7]x	4,5 [4; 5,75]	11 [9; 11]xx	16 [14; 16]	6 [4; 9]	6 [6; 12]
ПОЛ:						
I _{max} (мВ)	127 [125; 140]xx	112 [109; 117]*k	121,5 [110,25; 140]x	129,5 [114,5; 151]	128 [121; 147]	125,5 [118; 130]
S (мВ/сек)	1380 [1199; 1423]*kk	1377 [1175; 1425]*k	835 [688; 886]*kk x	864,5 [824; 895]	1033 [936; 1185]	976 [938,25; 1181,75]
Tg L (мВ/сек)	-29,25 [-31,13;- 24]* xx	-34,75 [-42,13; -32]	-26,5 [-35; -24,5]x	-35,25 [-38,25; -34,5]	-36 [-42; -28]	-42,75 [-48; -33,38]
MDA	3,91 [3,08; 4,43]	4 [3,52; 4,05]*	3,16 [2,51; 4]x	4,21 [3,18; 4,84]*	2,86 [2,48; 3,42]	2,56 [2,49; 2,86]

Табл.1

Статистически достоверные в динамике параметров группами 5000МЕ и 10000МЕ.
«Δ», разность по окончании терапии (6 мес.) минус исходное значение (день 0)

Параметр	5000 МЕ	M	10000 МЕ	m	P
ΔI _{max}	-20,00	5,83	5,33	5,24	0,00001
ΔS _{max}	15,33	84,75	-70,83	76,90	0,04760
ΔMDA	0,03	0,63	1,21	1,06	0,02298
ΔЭндотел. кл.	-1,00	1,55	4,67	1,97	0,00015
Δ25(OH)D3	11,58	265	23,88	12,99	0,03408

Табл.2

Показатели изменений витамина D(25OH)D, ПОЛ и десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови у пациентки Ю., перенесшей РМЖ, на фоне
ежедневного приема холекальциферола в дозе 5000 МЕ в течение 6 месяцев

Показатель	Исходное значение	Через 6 месяцев приема	P
VitaminD25(OH)D (нг/мл)	11,50	24	p=0,0001
I _{max} (мВ)	144	118	p=0,0004
S (мВ × сек)	1177	1156	p<0,05
Tg2 (мВ/сек)	-28,5	-33	p=0,004
MDA	4,69	4,48	p<0,05
ДЭК (10 ⁵)	4	4	p<0,05

Табл.3

Показатели изменений витамина D(25OH)D, ПОЛ и десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови у пациентки И., перенесшей РМЖ, на фоне
ежедневного приема холекальциферола в дозе 10000 МЕ в течение 6 месяцев

Показатель	Исходное значение	Через 6 месяцев приема	P
VitaminD25(OH)D (нг/мл)	29,35	31,77	p=0,00014
I _{max} (мВ)	144	151	p=0,008
S (мВ × сек)	536	824	p<0,05
Tg2 (мВ/сек)	-22	-27	p=0,00004
MDA	4,2	4,21	p=0,001
ДЭК (10 ⁵)	11	16	p=0,000014

Табл.4

Показатели изменений витамина D(25OH)D, ПОЛ и десквамированных
эндотелиоцитов в венозной крови у пациентки Е., перенесшей РМЖ, без приема
холекальциферола

Показатель	Исходное значение	Через 6 месяцев	P
VitaminD25(OH)D (нг/мл)	34,89	24,93	p=0,0001
I _{max} (мВ)	128	130	p=0,0001
S (мВ × сек)	936	939	p<0,05
Tg2 (мВ/сек)	-42	-45	p<0,05
MDA	3,42	2,56	p=0,004
ДЭК (10 ⁵)	6	4	p<0,05

Табл.5

Способ выбора лечебной дозы приема холекальциферола для пациентки с
недостаточной обеспеченностью или дефицитом витамина D, перенесшей рак
молочной железы, отличающийся тем, что определяют в венозной крови пациентки
исходные значения I_{max}, MDA, ДЭК до начала терапии, предполагающей прием
холекальциферола в выбранной лечебной дозе, определяют в венозной крови
пациентки значения I_{max}, MDA, ДЭК через 6 месяцев после начала терапии,
предполагающей прием холекальциферола в выбранной лечебной дозе, вычисляют
разность между количественными показателями I_{max}, MDA, ДЭК, полученными
через 6 месяцев после начала терапии, предполагающей прием холекальциферола в
выбранной лечебной дозе и исходными значениями вышеуказанных количественных
показателей, где I_{max} - значение максимальной интенсивности показателей
перекисного окисления липидов, определенной методом индуцированной
хемилюминесценции, измеренное в мВ, MDA(МДА) - концентрация малонового
диальдегида, ДЭК - концентрация десквамированных эндотелиоцитов, и в случае
снижения показателя I_{max}, снижении уровней MDA, ДЭК в венозной крови
пациентки в пределах референтных значений делают вывод о том, что выбранная
лечебная доза приема холекальциферола для указанной пациентки является
оптимальной.