

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI680026>

EDN: FMTCRD

Оценка противоопухолевой эффективности азоксимера бромид у онкологических больных: систематический обзор

Д.Х. Латипова^{1,2}, Е.А. Слугина¹, А.В. Новик^{1,2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Азоксимера бромид (АБ) относится к классу иммуномодуляторов. Несмотря на длительный опыт применения и наличие сведений о потенциальной противоопухолевой активности, его роль в онкологической практике остаётся не до конца определённой. Мы провели систематический обзор для оценки имеющихся данных о влиянии АБ на стандартные показатели эффективности безопасности противоопухолевого лечения.

В анализ включены исследования, опубликованные с 2000 по 2022 год, из баз данных Cochrane, eLibrary.Ru, PubMed, а также релевантные публикации из списков литературы. Критериями включения были подтверждённый онкологический диагноз и оценка противоопухолевой эффективности (объективный ответ, показатели выживаемости), иммунологической эффективности (влияние на показатели иммунной системы) или безопасности при применении АБ в комбинации со стандартными методами лечения или в виде монотерапии. Ввиду высокой гетерогенности данных использованы только методы описательного анализа и оценка качества публикаций.

В обзор вошли 16 исследований. Выявлена высокая гетерогенность режимов введения АБ. Применение АБ сопровождалось увеличением субпопуляций Т-лимфоцитов и смещением соотношения Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов в сторону CD4⁺ клеток. В группах с АБ отмечено значительное снижение частоты нежелательных явлений по сравнению с контрольными группами. Выявлено повышение общей выживаемости, времени до прогрессирования и длительности ответа у пациентов, получавших АБ. При этом отмечен низкий уровень убедительности доказательств во включённых исследованиях.

Проведённый анализ подтверждает необходимость и целесообразность оценки АБ в составе комплексной терапии злокачественных опухолей в рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: азоксимера бромид; иммунореабилитация; злокачественные опухоли; систематический обзор.

Как цитировать:

Латипова Д.Х., Слугина Е.А., Новик А.В. Оценка противоопухолевой эффективности азоксимера бромид у онкологических больных: систематический обзор // Цитокины и воспаление. 2025. Т. 22, № 1. С. 20–29. DOI: 10.17816/CI680026 EDN: FMTCRD

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci680026>

EDN: FMTCRD

Antitumor Efficacy of Azoximer in Cancer Patients: A Systematic Review

Dilorom Kh. Latipova^{1,2}, Ekaterina A. Slugina¹, Aleksei V. Novik^{1,2}¹ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia;² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Azoximer bromide is an immunomodulator. Despite its long-term use and evidence of its potential antitumor activity, the role of azoximer bromide in oncology is still unclear. We conducted a systematic review to evaluate the available evidence on how azoximer bromide affects the typical safety outcomes of anticancer treatments.

The review included papers published from 2000 to 2022 from the Cochrane, eLibrary.Ru, and PubMed databases, as well as relevant publications from their references. The inclusion criteria were confirmed cancer and evidence on antitumor efficacy (objective response and survival rates), immunological efficacy (effects on immune system parameters), and safety of azoximer bromide in combination with standard treatment options or as monotherapy. Owing to the high level of data heterogeneity, only a descriptive analysis and a publication quality assessment were performed.

The review included 16 studies. The azoximer bromide treatment regimens showed a high level of heterogeneity. The use of azoximer bromide was associated with an increase in certain T-lymphocyte subpopulations and a shift in the ratio of T-helpers (Th) and cytotoxic T-lymphocytes toward CD4⁺ cells. The azoximer bromide groups showed a significant decrease in the rate of adverse events compared with the control groups. Patients who received azoximer bromide were found to have a higher overall survival rate, longer time to progression, and longer duration of response. However, the included studies had a low level of evidence.

The analysis shows that it is necessary and feasible to evaluate azoximer bromide in randomized trials as part of combined cancer therapy.

Keywords: azoximer bromide; immune restoration; malignant tumors; systematic review.

To cite this article:

Latipova DKh, Slugina EA, Novik AV. Antitumor Efficacy of Azoximer in Cancer Patients: A Systematic Review. *Cytokines and Inflammation*. 2025;22(1):20–29.

DOI: 10.17816/Ci680026 EDN: FMTCRD

ВВЕДЕНИЕ

За последнее 10-летие наблюдается бурное развитие противоопухолевого лечения злокачественных новообразований. Большое внимание уделяется поддерживающей и сопроводительной терапии, которая позволяет увеличить не только качество жизни, но и её продолжительность [1–3].

Иммунореабилитация всё ещё является развивающимся направлением сопроводительной терапии, несмотря на длительную историю [4–6]. Данный вид реабилитации представляет собой комплекс медицинских мероприятий, направленный на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных в результате болезни нормальных физиологических функций иммунной системы [6]. Отсутствие обоснованного алгоритма их применения у онкологических больных, закреплённого в соответствующих клинических рекомендациях, приводит к недооценённости этого направления.

Ранее в отдельных исследованиях были представлены данные о повышении противоопухолевой эффективности при применении иммуномодулирующих средств. Некоторые из них прочно вошли в онкологическую практику, например, кальция фолинат (используемый с фторурацилом) [7, 8] или препараты гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [9].

Одним из ряда активно изучаемых иммуномодуляторов является азоксимера бромид (АБ), представляющий новое поколение синтетических иммуномодуляторов, полученных в результате направленного химического синтеза. Это физиологически активное высокомолекулярное соединение, обладающее выраженной иммунотропной активностью. Иммуномодулирующее действие АБ связано с его преимущественным воздействием на нейтрофилы, моноциты/макрофаги, естественные киллеры и опосредованно — на В- и Т-лимфоциты. Следствием этого является активация поглотительной и бактерицидных способностей фагоцитов; усиление функции NK; стимуляция синтеза моноцитами и лимфоцитами ряда цитокинов, повышающих продукцию В-лимфоцитами антител и функциональную активность Т-клеток. Таким

образом, иммунотропное действие препарата направлено на нормализацию процессов обработки антигенов и, вследствие этого, на увеличение разнообразия и количества клонов специфически активированных лимфоцитов, необходимых для реализации противоопухолевого иммунного ответа [10, 11]. Также препарат обладает выраженным дезинтоксикационным действием за счёт способности сорбировать токсические вещества, находящиеся в кровяном русле и тканях организма; повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию различных веществ и лекарственных препаратов [11]. Это предполагает активное влияние на синдром эндогенной интоксикации и сопутствующий ему синдром системной воспалительной реакции, являющиеся общепризнанными факторами неблагоприятного прогноза при любой локализации и стадии злокачественных опухолей. Однако отсутствует чёткое понимание, в каких клинических ситуациях необходимо назначение препарата, и сохраняется неопределённость относительно его активности в составе комплексного лечения злокачественных опухолей. Ввиду этого мы провели систематический обзор для оценки эффективности применения АБ как компонента сопроводительной терапии при лечении онкологических заболеваний.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние АБ на достижение основных конечных точек клинических исследований противоопухолевых методов лечения и подтвердить иммунологический механизм действия в условиях клинических исследований.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ДАННЫХ

Проведён поиск в регистре исследований группы Cochrane, в электронной библиотеке eLibrary.Ru, PubMed, а также по спискам литературы релевантных источников, опубликованных с 2000 по 2022 год. Поиск выполнен 12.02.2025. Стратегия поиска представлена в табл. 1.

Для проведения систематического обзора использована методология, описанная в руководстве Cochrane [12].

Таблица 1. Стратегия поиска в реферативных базах данных
Table 1. Search strategy in abstract databases

Раздел поиска	На английском языке	На русском языке
Вмешательство	Azoximer bromide	Полиоксидоний, азоксимер бромид
Популяция	"Cancer" OR "carcinoma" OR "neoplasm"	«Опухоль» или «рак» или «злокачественное новообразование»
Дополнительные параметры	"Safety" OR "efficacy" OR "overall survival" OR "OS" OR "time to progression" OR "TTP" OR "recurrence free survival" OR "RFS" OR "disease free survival" OR "DFS" OR "response rate" OR "adverse event" OR "AE" OR "immune"	«Безопасность» или «эффективность» или «объективный ответ» или «выживаемость» или «длительность ответа» или «ОВ» или «ВДП» или «БРВ» или «НЯ» или «иммунитет»
Итоговый поиск	1 and 2 and 3	1 и 2 и 3

Примечание. ОВ — общая выживаемость; ВДП — время до прогрессирования; БРВ — безрецидивная выживаемость; НЯ — частота нежелательных явлений; OS — Overall Survival; TTP — Time To Progression; RFS — Recurrence-Free Survival; AE — Adverse Event.

Критерии включения публикации:

- Наличие подтверждённого онкологического заболевания.
- Применение азоксимера бромида в одной из групп исследования в составе комплексного или комбинированного лечения.
- Наличие одного или нескольких критериев оценки эффективности или безопасности в исследовании:
 - общая выживаемость (ОВ);
 - время до прогрессирования (ВДП);
 - безрецидивная выживаемость (БРВ);
 - длительность эффекта на лечение (ДО);
 - частота объективного ответа (ОО) или клинического эффекта (КЭ);
 - частота нежелательных явлений (НЯ) противоопухолевого лечения.
- Изменение параметров, характеризующих иммунную систему.

Данные извлекали три независимых эксперта. При разногласиях в отношении включения исследования в обзор проводили обсуждение. Схема включения исследований в обзор представлена на рис. 1.

Результаты обобщали в виде сводной таблицы. В таблице указывали только статистически значимые различия (в соответствии с уровнем значимости, выбранным в каждом конкретном исследовании). Статистическая обработка результатов предполагалась только при выявлении достаточного количества однородных исследований с совпадающим дизайном и конечными точками.

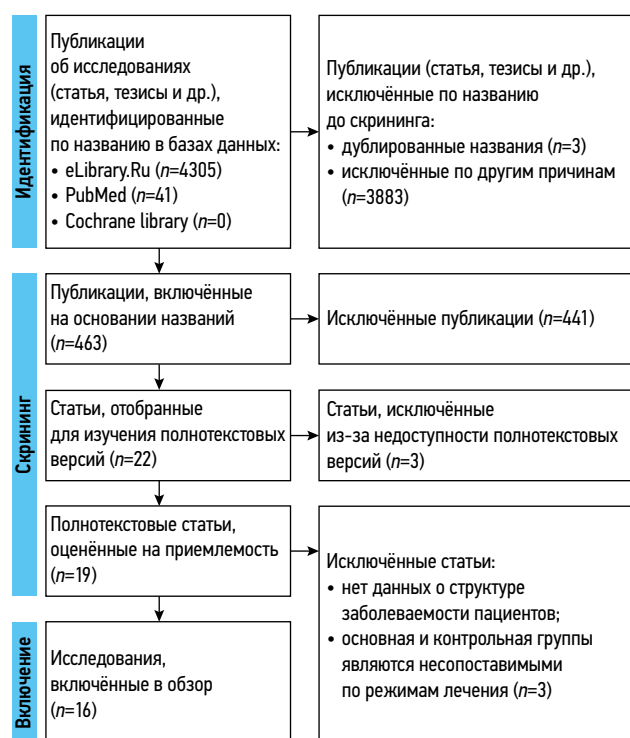


Рис. 1. Схема отбора исследований в обзор.

Fig. 1. The study selection scheme for the review.

Анализ качества включённых исследований провели с использованием методики адаптированной из NCCN Evidence Blocks [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обзор включено 16 исследований, в которых суммарно приняли участие 3016 человек. Среди них — одно рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивался режим химиотерапии с АБ против стандартного режима химиотерапии [14]. Остальные 15 исследований являлись нерандомизированными сравнительными, в том числе когортными (контрольная группа присутствовала в 10 исследованиях); ещё пять — описание случаев или серии случаев. Схематично на рис. 2 представлен максимальный уровень доказательности исследований по применению АБ с использованием методологии, адаптированной из NCCN Evidence Blocks [13].

Основные, в том числе противоопухолевые, результаты эффективности азоксимера бромида у онкологических больных представлены в Приложении 1.

В анализируемых исследованиях обнаружена высокая гетерогенность режимов введения АБ; в большинстве случаев препарат применялся согласно инструкции: в/м в дозе 6 мг. Следует отметить, что не во всех публикациях описаны дозы введения АБ и пути введения. Основные режимы и способы введения препарата представлены в табл. 2.

5					
4					
3					
2					
1					
	Э	Б	К	С	Д

Рис. 2. Максимальный уровень доказательности исследований по применению азоксимера бромида. Э — эффективность схемы/средства; Б — безопасность препарата, К — качество доказательств, С — согласованность доказательств, Д — доступность схемы/средства; 1 — наихудшая возможная оценка категории; 5 — наилучшая оценка категории оценки.

Fig. 2. The highest level of evidence obtained in azoximer bromide studies. Э, efficacy of the regimen/agent; Б, treatment safety; К, quality of evidence; С, consistency of evidence; Д, availability of the regimen/agent; 1, worst possible category score; 5, best possible category score.

Таблица 2. Основные режимы и способы введения азоксимера бромид**Table 3.** The main regimens and routes of administration for azoximer bromide

Диагноз	Доза	Путь введения	Кратность/длительность
Гемобластозы у детей	3 мг/сут (возраст до 5 лет) и 6 мг/сут (от 5 до 15 лет)	в/м	На фоне ПХТ
Гемобластозы у детей	0,15 мг на 1 кг	п/к	1 раз в сутки 5 дней
НМРЛ	6 мг	в/м	Перед хирургическим лечением, в день операции и затем в послеоперационном периоде
РМЖ	6 мг	в/м	С 3-х по 19-е сутки в интервалах между курсами ХТ
НМРЛ	6 мг	в/м	Ежедневно в течение 5 дней
Рак почки	6 мг	в/м	За сутки до операции, 4–5-е введение — через сутки после операции
РТМ	6 мг	в/м	В течение 10 сут
РТМ	6 мг	Ректально	В течение 10 сут
РМЖ	12 мг	в/м	1–3, 5, 7-е сутки
РМЖ	6 мг	в/м	10 сут, между 6 курсами ХТ
Рак прямой кишки	12 мг	в/м	Через сутки — 5 введений
	6 мг		1 раз в сутки — 5 введений
	12 мг		1 раз в неделю — 5 введений

Примечание. НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого; РМЖ — рак молочной железы; ХЛ — хронический лейкоз; РТМ — рак тела матки, АБ — азоксимера бромид; ХТ — химиотерапия, ПХТ — полихимиотерапия; в/м — внутримышечно; п/к — подкожно.

ВЛИЯНИЕ АЗОКСИМЕРА БРОМИДА НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Оценку воздействия АБ на состояние иммунной системы выполняли в пяти исследованиях¹ [14, 15, 19, 20]. Выявлено, что АБ приводил к увеличению субпопуляций Т-лимфоцитов, смещению соотношения Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов в сторону CD4⁺ клеток. Иммунологический эффект применения АБ в работе Л.Ф. Чернецовой и соавт. представлен восстановлением относительного и абсолютного содержания лимфоцитов: абсолютное число Th повысилось на 35,2% ($p < 0,05$), абсолютное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов увеличилось на 42,0% ($p < 0,05$), относительный показатель CD8⁺ вырос на 38,4%, ($p < 0,05$) [15]. Иммунорегуляторный индекс в основной группе после каждого курса полихимиотерапии с АБ был выше, чем в контрольной группе (1,17 против 0,85 соответственно) ($p < 0,05$) [15]. Результаты исследования пациентов, страдающих раком молочной железы (РМЖ), показали, что применение АБ привело к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета через 3 нед после хирургического лечения РМЖ, что расценено как клинически значимые изменения [16, 28, 29].

ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Оценка нежелательных явлений продемонстрирована в 12 работах. В целом в группах с АБ отмечалось значительное снижение развития НЯ в сравнении с контрольными группами. В работе Л.Ф. Чернецовой выявлено снижение частоты гнойно-септических осложнений у пациентов с раком лёгкого в раннем послеоперационном периоде, что привело к значимо более короткому сроку госпитализации пациентов исследуемой группы ($p < 0,05$) [15]. В этой же работе у больных раком почки I–III стадии обнаружено снижение послеоперационных осложнений с АБ в 3,4 (3,7%) раза в сравнении с контрольной группой (12,8%), что повлияло на сроки пребывания в стационаре — $12,0 \pm 1,7$ против $14,9 \pm 2$ сут соответственно [15]. В другом исследовании¹ у пациентов, страдающих немелкоклеточным раком лёгких, отмечалось снижение осложнений в группе с АБ в 1,3 раза в сравнении с контрольной группой; летальные исходы в группе с АБ регистрировались в 3,2 раза реже: в контрольной группе смертность составила 15,4%, в группе применения АБ с 4-го по 8-й курс химиотерапии — 4,8%; в группе применения АБ весь период химиотерапии — 3%. Таким образом, риск летального исхода снизился в 5 раз в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) [относительный

¹ Филоненко Е.В. Оптимизация химиотерапии больных распространённым раком лёгкого. 14.00.04. Онкология. 14.00.36. Аллергология и иммунология. Дата защиты: 30.03.2004. Уфа: Башкирский государственный медицинский университет; 2004. Режим доступа: <https://viewer.rsl.ru/rsl01002664041> Дата обращения: 12.02.2025.

риск (ОР) 0,8747; $p=0,0036$). Количество пациентов, завершивших полный курс химиотерапии, было выше в группе с АБ: с 1-го по 8-й цикл — 75,8%, тогда как в контрольной группе — 58,5%. Таким образом, назначение АБ увеличило число пациентов, получивших все 8 циклов химиотерапии, в 1,2 раза (ОР 0,9925; $p=0,960$).

Согласно исследованию М.Я. Кузьменко и соавт. [27], отмечено снижение риска послеоперационных осложнений у пациенток, перенёсших хирургическое лечение по поводу рака тела матки. Однако разница в частоте осложнений между группами была незначительной: в контрольной группе зафиксировано 3 (8,3%) случая, а в группах с антибактериальной терапией — по 1 случаю в каждой (1-я группа — 3,7%, 2-я группа — 3,4%). ОР составил 0,9519 при $p=0,4330$, что не достигает уровня статистической значимости [19]. В исследовании доказано, что применение АБ снижает длительность послеоперационного периода ($12,00 \pm 1,24$ против $16,9 \pm 2,30$ сут; $p < 0,05$) [27]. Ю.Ю. Козель и соавт. изучали эффективность применения АБ у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет с солидными опухолями [22]. В основной группе частота объективного ответа составила 50%, тогда как в контрольной группе этот показатель был немного ниже — 48,6%. В контрольной группе анемия 3-й степени зарегистрирована у 12,1%, 4-й степени — 2,8%. Лейкопения 3-й степени — у 28% и 4-й степени — у 12,2%. В основной группе, где применялись АБ, частота НЯ была значительно ниже: анемия 3-й и 4-й степени встречалась у 1,8% пациентов, лейкопения 3-й степени — у 8,9% и 4-й степени — у 1,8%. Бактериальные осложнения зафиксированы у 5,8% и острая респираторная вирусная инфекция — у 16,8% пациентов против 1,8 и 9,8% пациентов группы АБ соответственно. Авторы исследования также отметили, что применение АБ у детей с хроническим лейкозом в сочетании с химиотерапией снижает риск инфекционных осложнений. Это позволяет сократить среднюю продолжительность госпитализации с 24 до 19–20 койко-дней ($p < 0,01$) [22].

Снижение частоты возникновения гематологической токсичности на фоне применения АБ было продемонстрировано в исследовании А.А. Феденко [16]. Согласно полученным данным, частота развития нейтропении 3-й степени у пациенток, получавших химиотерапию в сочетании с АБ, составила 6,5%, в то время как случаи нейтропении 4-й степени зафиксированы не были (0%). Для сравнения: в группе пациенток, не получавших АБ, эти показатели достигали 9,7 и 3,2% соответственно.

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании эффективности добавления АБ к химиотерапии после паллиативного или радикального хирургического вмешательства по поводу рака прямой кишки доказано, что АБ улучшает переносимость химиотерапии за счёт снижения частоты развития инфекционных нежелательных явлений, улучшения качества жизни и нормализации иммунного статуса [14]. Исследование Н.П. Чесноковой и соавт. [18, 19] продемонстрировало,

что использование АБ в группе больных с начальными стадиями РМЖ препятствует развитию синдрома цитолиза, оказывая выраженное гепатопротекторное действие. У пациенток подгруппы С, которые получали стандартное комплексное лечение, к 1-му дню после завершения 6-го курса неоадьювантной химиотерапии отмечено усиление синдрома цитолиза и аутоинтоксикации. Это подтверждалось прогрессирующим повышением уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы в крови. В то же время у пациенток подгруппы D с РМЖ IIB–IIIA стадии, получавших аналогичный курс НПХТ, но с добавлением АБ, наблюдались выраженные мембраностабилизирующие и детоксицирующие эффекты. Это проявлялось в снижении активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы; показатели у пациентов, получавших АБ, были значительно лучше, чем у пациентов без АБ [18].

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В исследовании И.К. Воротникова и соавт. у 6 из 20 (30%) больных, страдающих раком молочной железы, на фоне монотерапии АБ в неоадьювантном режиме отмечен патоморфологический регресс: у 15% — I стадии, у 10% — II стадии и у 5% — полный патоморфоз. После иммунотерапии процентное содержание субпопуляций лимфоцитов не различалось ($p > 0,05$) [20]. Данное наблюдение подтверждает противоопухолевую активность АБ. Однако исследование не демонстрирует связи эффекта с изменением иммунологических параметров.

В других работах, посвящённых РМЖ, также изучали эффективность применения монотерапии АБ в неоадьювантном режиме. Так, М.М. Васильева и соавт. продемонстрировали, что у 64% пациенток на фоне приёма АБ наблюдался патоморфологический регресс. При этом у 94% пациенток зафиксирована 1-я степень патоморфоза, а у 6% — 2-я степень (в группе с трижды негативным раком молочной железы и Her2⁺), в 36% случаев морфологические изменения отсутствовали [29]. В метастатических опухолях лимфатических узлов лечебный патоморфоз наблюдался реже (22,7% случаев) и был менее выраженным по сравнению с первичной опухолью — во всех случаях отмечалась только 1-я степень, а в контрольной группе гистологический регресс любой степени отсутствовал [29]. В этом же исследовании показано повышение ОВ в группе АБ. Однако необходимо отметить, что уровень достигнутого полного патоморфоза в обоих исследованиях недостаточен по современным меркам [30, 31], что свидетельствует о возможности дальнейшего изучения АБ лишь в составе комплексного лечения.

В работе Л.Ф. Чернецовой [15] у больных, получавших АБ в периоперационном периоде при лечении немелкоклеточного рака лёгкого, отмечено снижение частоты метастазирования через 12 мес в 2,6 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

В одном из самых крупных исследований А.В. Новика и соавт. (2021), изучающем эффективность АБ при лечении меланомы, принял участие 1391 пациент. В работе при проведении многофакторного анализа отмечено снижение ОР прогрессирования при применении АБ в сочетании со стандартной терапией до 0,478 и риска смерти до 0,475, что свидетельствует о высоком потенциале противоопухолевой активности препарата в комплексном лечении [25]. Эта же группа учёных включила 243 пациента с саркомами мягких тканей; 25 из них получали АБ дополнительно к стандартным режимам химиотерапии, что привело к снижению риска прогрессирования в 1,8 раза (ОР 0,547) в сравнении с контрольной группой [26].

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На сегодняшний день известно, что воздействие на иммунную систему может приводить к выраженным и стойким противоопухолевым эффектам, что было впервые продемонстрировано на примере применения ипилимумаба — 1-го противоопухолевого препарата, не имевшего мишеней на опухолевых клетках [32]. К настоящему времени установлено, что различные отклонения в состоянии иммунной системы широко распространены среди онкологических больных [33, 34]. Тем не менее остаётся неясным, возможно ли улучшить онкологические результаты путём воздействия на эти отклонения существующими иммуномодуляторами, одним из которых является АБ. Использование препаратов сопроводительной терапии или лекарственных средств, обладающих важными для патогенеза опухоли механизмами действия, но зарегистрированных по совершенно другим показаниям, с противоопухолевой целью является важным трендом современной онкологии. Например, с подобной целью изучались мелатонин и метформин [35–37]. Планирование подобных исследований требует оценки оптимальных режимов назначения препарата и размера возможного эффекта терапии. Именно для ответа на эти вопросы нами и был проведён данный систематический обзор.

В ходе обзора выявлено несколько исследований, подтверждающих противоопухолевую активность монотерапии АБ. Несмотря на умеренный уровень активности, данные наблюдения напрямую подтверждают потенциальную возможность достижения противоопухолевого эффекта при использовании иммуностимулирующего препарата, направленного исключительно на коррекцию состояния иммунной системы. Наблюдения при меланоме, саркомах мягких тканей и немелкоклеточном раке лёгких в совокупности подтверждают потенциально агностический характер применения препарата в рамках иммунореабилитации, что требует проверки в проспективных рандомизированных исследованиях и служит обоснованием рациональности таких подходов.

В результате проведённого анализа выявлено несколько ключевых аспектов, касающихся качества существующих исследований, которые могут приводить к существенному смещению результатов. Так, ни в одном исследовании нет единого протокола применения АБ, что могло существенно повлиять на вариабельность наблюдаемых эффектов. Различия в дозировках, схемах и продолжительности терапии, популяциях исследуемых больных затрудняют однозначную оценку его эффективности. Это подчёркивает необходимость стандартизации режимов в будущих исследованиях для минимизации потенциальных искажений. Существенным ограничением представленных данных является недостаточная методологическая строгость: малые выборки, отсутствие рандомизации и контрольных групп, нестандартизированные критерии оценки. Данные факторы затрудняют интерпретацию результатов и внедрение в клиническую практику.

Описанный в инструкции механизм действия АБ, включающий влияние на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, стимуляцию выработки антител и синтеза интерферона- α и интерферона- γ , не был полноценно изучен во всех аспектах во включённых исследованиях. Однако в ряде работ продемонстрирована меньшая выраженность отклонений в иммунологических параметрах в группах, получавших АБ¹ [18, 19], или даже разнонаправленная динамика изменений [15], что транслировалось в улучшение онкологических результатов лечения или снижение токсичности. Это, прежде всего, касалось CD4⁺, CD8⁺ и естественных киллеров. В целом связь этих иммунологических параметров с эффективностью любого противоопухолевого лечения достаточно хорошо описана [38, 39]. Большинство из данных клеток принимает непосредственное участие в развитии противоопухолевого иммунного ответа. Таким образом, поддержание более высоких уровней эффекторных клеток может в подавляющем числе случаев считаться благоприятным фактором в течении опухолевого процесса.

В ряде включённых в обзор работ использовались экспериментальные или собственные методики, что могло способствовать неоднородности полученных данных. Тем не менее приведённые исследования подтверждают потенциальную связь механизма действия препарата и повышения эффективности стандартных методов лечения, что преимущественно поддерживает наши предположения о возможной противоопухолевой роли АБ в составе комплексной терапии.

Важно отметить, что во всех проанализированных работах препарат продемонстрировал хорошую переносимость с минимальным числом нежелательных явлений, что является важным аргументом в пользу его дальнейшего применения в составе комплексной терапии и доказывает высокий уровень безопасности. Вместе с тем гетерогенность полученных данных не позволяет определить, будут ли все пациенты получать пользу от назначения препарата или положительный эффект будет доступен

только лицам с развившимися нарушениями иммунного статуса. Вероятно, эти аспекты действия препарата требуют учёта при планировании будущих исследований.

Таким образом, полученные данные указывают на потенциальную противоопухолевую активность АБ, требующую подтверждения в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность применения препарата АБ у онкологических пациентов может привести к улучшению результатов противоопухолевого лечения за счёт воздействия препарата на иммунную систему. Однако в настоящий момент остаются вопросы в отношении дозы, режима, алгоритма и преемственности применения, а также уровней убедительности полученных доказательств. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для подтверждения эффективности, идентификации режимов введения и длительности применения АБ при лечении онкологических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Приложение 1. Эффективность азоксимера бромида у онкологических больных. doi: 10.17816/CI680026-4385586

Вклад авторов. Д.Х. Латипова — определение концепции, разработка методологии, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; Е.А. Слугина — определение концепции, работа с данными, разработка методологии, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Новик — валидация. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими

лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовал один внешний рецензент и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION



Supplement 1: Efficacy of azoximer bromide in patients with cancer. doi: 10.17816/CI680026-4385586

Author contributions: D.Kh. Latipova: conceptualization, methodology, validation, writing—review & editing; E.A. Slugina: conceptualization, data curation, methodology, investigation, writing—original draft, writing—review & editing; A.V. Novik: validation. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This article was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved an external reviewer and a member of the editorial board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jordan K, Feyer P, Höller U, et al. Supportive treatments for patients with cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(27–28):481–487. doi: 10.3238/arztebl.2017.0481
- Valkova LE, Merabishvili VM, Pankratyeva AY, et al. Survival of cancer patients screened at the first stage of dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based epidemiological analysis. *Problems in oncology.* 2021;67(4):501–510. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510 EDN: LHCVAZ
- Kramchaninov MM. Role of supportive care as an element of antitumor treatment. *Practical oncology.* 2022;23(3):175–186. doi: 10.31917/2303175 EDN: OYJLNI
- Konopatskova OM, Averyanova SV. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. *P.A. Herzen journal of oncology.* 2016;5(1):42–46. doi: 10.17116/onkolog20165142-46 EDN: VOAJYL
- Ivanov VM, Matyakin GG, Ivanova OV, et al. Supporting therapy for locally advanced cancer of the oral mucosa. *Problems in oncology.* 2012;58(6):749–753. EDN: RCAYXD
- Tikhonova EP, Savchenko AA, Elistratova TA, et al. *Immunorehabilitation of patients who have recovered from COVID-19.* Krasnoyarsk: AS-KIT; 2023. 112 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-605-04780-3 EDN: GMEAQK
- Rustum YM, Cao S, Zhang Z. Rationale for treatment design: biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin. *Cancer J Sci Am.* 1998;4(1):12–18. EDN: CTLOFX
- Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, et al. Dutch community setting trial for the clinical trial group. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch community setting trial for the clinical trial group of the comprehensive cancer centre. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7081–7088. doi: 10.1200/JCO.2005.06.236
- Nozawa K, Ozaki Y, Yoshinami T, et al. Effectiveness and safety of primary prophylaxis with G-CSF during chemotherapy for invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis from clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022. *Int J Clin Oncol.* 2024;29(8):1074–1080. doi: 10.1007/s10147-024-02570-8 EDN: FJYDCS
- Rossi JF, Frayssinet P, Matciyak M, Tupitsyn N. Azoximer bromide and hydroxyapatite: promising immune adjuvants in cancer. *Cancer Biol Med.* 2024;20(12):1021–1034. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0222 EDN: DNWKGA

11. Zinchenko SV. Immunomodulators in complex therapy of oncological patients (review of the literature). *Oncology bulletin of the Volga region*. 2014;(1):57–64. EDN: TLPLOJ
12. Akl E, Altman DG, Aluko P, Askie LM. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. Hoboken: John Wiley & Sons; 2019. ISBN: 978-1-119-53660-4
13. Carlson RW, Jonasch E. NCCN evidence blocks. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5 Suppl):616–619. doi: 10.6004/jnccn.2016.0177 EDN: XUQHRB
14. Gritsova LYu. Activator of cell-mediated immunity—azokismere bromide. Possibilities in oncological practice. In: *Paradigms of drug therapy in cancer patients. Proceedings of the II scientific and practical conference*. 2020. Obninsk: FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. P. 15–20. (in Russ.) EDN: QICHNU
15. Chernetsova LF, Kashuba EA, Zotov PB. *Problems of immunity in clinical practice*. Tyumen: Vektor Buk; 2004. 208 p. (In Russ.) ISBN: 5-88131-300-3 EDN: QLGWPJ
16. Komarova LE, Mansuk LV, Artamonova EV, et al. The effect of immunomodulator polyoxidonium on quality of life of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Russian journal of biotherapy*. 2004;3(3):72–77. EDN: HZABBF
17. Artamonova EV, Korotkova OV, Zabolina TN, et al. Results of polyoxidonium treatment in patients with breast cancer. *Russian journal of biotherapy*. 2005;4(1):96–97. EDN: JXPRUM
18. Chesnokova NP, Barsukov VYu, Zlobnova OA, Bizenkova MN. Membrane stabilizing effect of polyoxidonium use in combination treatment of breast cancer in the course of neoplasia spread. *Modern problems of science and education*. 2012;(3):81. EDN: PAADUV
19. Chesnokova NP, Barsukov VYu, Zlobnova OA, Bizenkova MN. Polyoxidonium effect on indices of cellular and humoral components of immune system in patients with node-positive breast cancer at the initial stage of neoplasia. *Fundamental research*. 2012;(7-2):420–423. EDN: PAZFEZ
20. Vorotnikov IK, Shamilov FA, Shevtsov VA, et al. Polyoxidonium in neoadjuvant immunotherapy of early breast cancer. Criteria of efficiency (preliminary results). *Biological products. Prevention, diagnosis, treatment*. 2014;14(4):20–23. EDN: SJRCZD
21. Bakirov BA, Gaynitdinova VV, Bakirov AB, Gimaeva ZF. The effect of Polyoxidonium on the dynamics of proinflammatory cytokines in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cytokines and inflammation*. 2002;1(2):74. (In Russ.) EDN: YGREXR
22. Kozel YuYu, Kuznetsov SA, Starzhetskaya MV, et al. Polyoxidonium immunomodulator in accompanying therapy in treatment of children with solid malignant tumors. *Modern problems of science and education*. 2015;(4):421. (in Russ.) EDN: UDWZWH
23. Gordina GA, Korotkova OV, Kiseliev AV. Immunomodulator polyoxidonium in complex treatment of children with histiocytosis from langerhans cells and Hodzhkin's lymphoma. *Immunologiya*. 2005;26(4):229–231. EDN: HRWYMR
24. Sidorenko YuS, Zlatnik EYu, Kozel' YuYu, et al. The use of the polyoxidonium immunomodulator in accompanying therapy in the treatment of children with solid malignant neoplasms. *Bulletin of higher educational institutions. North Caucasus region. Natural sciences*. 2007;(3(139)):120–122. (in Russ.) EDN: JXBXJI
25. Shendaleva N, Novik AV, Zozulya A, et al. Impact of the azoximer bromide concomitant therapy on patient outcomes in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl.):e21574. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21574 EDN: SVNVFN
26. Novik AV, Shendaleva N, Zozulya A, et al. Impact of the azoximer bromide concomitant therapy on outcomes in patients with soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl.):e23534. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e23534 EDN: POLWAA
27. Kuz'menko MYa, Chernetsova LF, Gantsev ShKh. The influence of immunotherapy on the course of the postoperative period in patients with uterine cancer. *Allergologiya i immunologiya*. 2006;7(3):388a–389. (In Russ.) EDN: HVBHJH
28. Alexia C, Cren M, Louis-Plence P, et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Front Immunol*. 2019;10:2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693 EDN: VXGBSB
29. Vasilyeva MM, Moshurov IP, Gritsova LYu, et al. Effect of immunoadjuvants on the disease course in patients with operable breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2018;14(4):20–23. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-20-23 EDN: YXHDZB
30. Roshin EM, Zubanova AA, Kolyadina IV, et al. The medical pathomorphism as a criterion of the effectiveness of treatment and prognosis of breast cancer. *Medical almanac*. 2010;(3(12)):48–53. EDN: MURXMP
31. Rasskazova EA, Bolotina LV, Zanozina EA, Zikiryakhodjaev AD. Neoadjuvant drug therapy and oncological outcomes in patients with stage I–II breast cancer. *P.A. Herzen journal of oncology*. 2025;14(1):5–12. doi: 10.17116/onkolog2025140115 EDN: FJFBDI
32. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(17):1744–1753. doi: 10.1001/jama.2014.13943 EDN: YEWHSJ
33. Novik AV, Emelyanova NV, Nekhaeva TL, et al. Prevalence of deviations of immunological indicators from reference values in patients with solid tumors. In: *White nights 2020. Abstracts of the VI Saint Petersburg International oncology forum*. 2020. St. Petersburg: ANSMO Oncology issues; 2020. P. 129. (In Russ.) EDN: KCKZRF
34. Kozlov VA, Kudryavtsev IV, Savchenko AA, et al. *Immune system research technologies. Clinical immunology for laboratory diagnostic specialists*. Krasnoyarsk: AS-KIT; 2024. 500 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-605-04782-7 EDN: HICDRC
35. Novik AV, Protsenko SA, Baldueva IA, et al. Melatonin and metformin failed to modify the effect of dacarbazine in melanoma. *Oncologist*. 2021;26(5):364–e374. doi: 10.1002/onco.13761 EDN: LXFVJ
36. Semiglazova TYu, Osipov MA, Krivorotko PV, et al. Melatonin and metformin in neoadjuvant hormoneotherapy in locally advanced breast cancer. *Problems in oncology*. 2018;64(5):612–619. EDN: VKVVIJ
37. Yu ZY, Peng RY, Cheng N, et al. Melatonin in cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;4(4):CD010145. doi: 10.1002/14651858.CD010145.pub2
38. Novik AV, Protsenko SA, Baldueva IA. Characteristics of innate immune system as prognostic or predictive factors in the patients with solid tumors: a systematic review. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(18):58–78. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-58-77 EDN: BIHEMD
39. Novik AV, Protsenko SA, Baldueva IA. Characteristics of adoptive immune system as prognostic or predictive factors in the patients with solid tumors: a systematic review. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(33):58–78. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75 EDN: PDUUVV

ОБ АВТОРАХ

* **Латипова Дилором Хамидовна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68;
ORCID: 0000-0002-8906-0370;
eLibrary SPIN: 5124-5881;
e-mail: dilat77@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Dilorom Kh. Latipova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 68 Leningradskaya st, Pesochny settlement,
Saint Petersburg, Russia, 197758;
ORCID: 0000-0002-8906-0370;
eLibrary SPIN: 5124-5881;
e-mail: dilat77@mail.ru

Слугина Екатерина Андреевна;

ORCID: 0000-0003-1626-082X;

eLibrary SPIN: 2023-1598;

e-mail: emureyko@mail.ru

Новик Алексей Викторович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2430-4709;

eLibrary SPIN: 4549-7885;

e-mail: anovik@list.ru

Ekaterina A. Slugina, MD;

ORCID: 0000-0003-1626-082X;

eLibrary SPIN: 2023-1598;

e-mail: emureyko@mail.ru

Aleksei V. Novik, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-2430-4709;

eLibrary SPIN: 4549-7885;

e-mail: anovik@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author