

## ГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### GLIAL TUMORS OF THE BRAIN: BRIEF REVIEW OF LITERATURE

*Sehweil Salah M. M.*

*Summary.* Glial tumors are the most common group of primary brain tumors in the adult population. Among the most aggressive of the gliomas are glioblastoma and anaplastic astrocytoma. The article reflects the main theories of the development of glial brain tumors and modern aspects of their treatment. Despite the generally accepted complex treatment of highly differentiated glial tumors, including surgical treatment, chemo — and radiotherapy, the prognosis of patients' survival remains unfavorable. The average life expectancy of patients is about a year from the moment of diagnosis. The complexity of curation of patients with malignant glial tumors due to infiltrative growth of tumors, the development of resistance to most of the known treatments. The article analyzes the complications caused by chemo- and radiotherapy. Surgical treatment of malignant tumors often leads to a worsening of neurological deficits and permanent invalidation patients. The low efficiency of treatment of malignant tumors of the brain remains the most difficult, urgent and unresolved problem, which requires the study of pathogenetic mechanisms of their development and the search for new ways of treatment.

*Keywords:* glioblastoma, glioma, chemotherapy, immunotherapy, infiltrative growth.

**Салах М. М. Сехвейл**

*К.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
salahsehweil@yandex.ru*

*Аннотация.* Глиальные опухоли являются наиболее часто встречаемой группой первичных опухолей головного мозга у взрослого населения. Среди глиом наиболее агрессивными являются глиобластома и анапластическая астроцитомы. В статье отражены основные теории развития глиальных опухолей головного мозга и современные аспекты их лечения. Несмотря на общепринятое комплексное лечение низкодифференцированных глиальных опухолей, включая хирургическое лечение, химио- и радиотерапию, прогноз выживаемости пациентов остается неблагоприятным. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет около года с момента постановки диагноза. Сложность курации пациентов со злокачественными глиальными опухолями обусловлена инфильтративным ростом новообразования, развитием резистентности к большинству известных способов лечения. В статье анализируются осложнения, обусловленные химио- и радиотерапией. Хирургическое лечение злокачественных опухолей нередко приводит к усугублению неврологического дефицита и стойкой инактивации пациентов. Низкая эффективность лечения злокачественных опухолей головного мозга остается наиболее сложной, актуальной и не решенной проблемой, что требует изучения патогенетических механизмов их развития и поиска новых способов лечения.

*Ключевые слова:* глиобластома, глиома, химиотерапия, иммунотерапия, инфильтративный рост.

**Г**лиомы (внутричерепные, нейроэктодермальные, нейроэпителиальные опухоли) — наиболее часто встречающиеся среди первичных опухолей головного мозга, развивающиеся из нейроглии центральной нервной системы. В 1,5–2 раза чаще глиальные опухоли встречаются у мужчин (Лавров А. Ю., 2004). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), глиомы делятся на следующие категории [1, 33]:

- I. Астроцитарные опухоли.
- II. Олигодендроглиальные опухоли.
- III. Олигоастроцитарные опухоли.
- IV. Эпендимальные опухоли.
- V. Хориоидальные опухоли.
- VI. Другие нейроэпителиальные опухоли.
- VII. Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.

В зависимости от степени агрессивности роста опухоли World Health Organization (WHO) [2], выделяют 4 степени гистологической градации злокачественности: (WHO Grade I — II для доброкачественных опухолей

и WHO Grade III — IV для злокачественных опухолей). К злокачественным глиомам головного мозга, развивающимся из нейроэпителиальной ткани головного мозга, относятся анапластическая астроцитомы (WHO Grade III) и глиобластома (WHO Grade IV). Глиобластома составляет более 40% всех злокачественных опухолей головного мозга [11, 14].

Анапластическая астроцитомы (WHO Grade III) — это диффузная инфильтративно растущая в больших полушариях злокачественная астроцитомы, возникающая у взрослых, гистологически характеризующаяся ядерной атипией, повышением клеточности и значительной пролиферативной активностью [2, с. 12]. При иммуногистохимическом исследовании анапластическая астроцитомы имеет индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67–5–10%, клетки опухоли иммунопозитивны для глиофибрилярного кислого белка GFAP. Глиобластома (WHO Grade IV) — наиболее часто встречающаяся высоко злокачественная первичная опухоль головного мозга с астроцитарной дифференцировкой. Для глиобласто-

мы гистологически характерны следующие признаки: ядерная атипия, клеточный полиморфизм, митотическая активность, тромбоз сосудов, микроваскулярная пролиферация, некрозы [2, с. 12]. Среди первичных опухолей головного мозга наиболее агрессивными формами у взрослых являются глиобластомы, составляющие 2–3 случая на 100000 населения Европы и Северной Америки [30,36]. Большинство глиобластом (более 90%) — первичные, развиваются у пациентов зрелого возраста, характеризуются быстро прогрессирующим течением и не имеют промежуточных, менее злокачественных стадий. Вторичные глиобластомы составляют менее 10%, они поражают лиц молодого возраста, развиваются из менее злокачественных опухолей. Во вторичную глиобластому перерождаются фибриллярно-протоплазматическая астроцитомы, анапластическая астроцитомы, олигодендроглиомы [20]. Пациенты в возрасте от 40 до 70 лет составляют 70% всех наблюдений глиобластом [10,18].

Рост глиальных опухолей головного мозга встречается в виде двух вариантов [18, с. 41]: 1. Узловой, при котором преобладает экспансивный рост опухоли, при этом опухолевый узел чётко ограничен от окружающей мозговой ткани. 2. Диффузный, при этом опухоль имеет инфильтративный рост, не имеет чётких ограничений от окружающей мозговой ткани. С этим, вероятно, и связан рецидив роста опухолей после тотального удаления при наличии даже одной опухолевой стволовой клетки (ОСК). Так, по данным аутопсий в 45% случаев глиобластомы распространяются за пределы одной доли, в 25% — на все полушарие, в 25% случаев — на другое полушарие [18, с. 41].

В настоящее время рассматривается теория развития глиальных опухолей головного мозга из одной ОСК или опухоль — индуцирующей клетки. Такие опухолевые стволовые клетки с определенными генетическими нарушениями обладают способностью к самообновлению и дифференцировке [31,37]. Другая теория роста глиальных опухолей является результатом неоангиогенеза, при этом пролиферация клеток астроцитарной глиомы происходит в результате формирования собственного микроциркуляторного русла — «неоангиогенез». Образование таких опухолевых сосудов может происходить как из сосудов хозяина, так и из клеток-предшественников эндотелия [17,32]. Различают три основных способа формирования сосудистой сети опухоли: 1. Захват опухолью сосудов окружающих тканей. В этом случае сосуды опухоли являются, по сути, сосудами окружающего неизмененного мозгового вещества, вовлеченными в ее рост [28]. 2. Инвагинация — образование перегородок в сосудах. Эти сосуды должны отличаться по своим свойствам от сосудов окружающей ткани хозяина-реципиента. 3. Ангиогенез путем спрутинга — образование новых ветвлений от уже существующего сосуда [29].

При этом активность неоангиогенеза определяется степенью дифференцировки опухоли. Предполагают, что рост опухоли является результатом возникшего дисбаланса между пролиферацией клеток и их апоптозом, в результате мутации в генах, контролирующих этот процесс [3]. Слабый иммунный ответ у пациента с первичными опухолями головного мозга обуславливает быстро прогрессирующий и рецидивирующий рост опухоли [25].

Лечение пациента со злокачественной глиальной опухолью головного мозга в настоящее время является нерешенной и сложной задачей. Сложность обусловлена способностью глиальной опухоли к инфильтративному росту с прорастанием функционально значимых зон головного мозга и устойчивостью к большинству известных видов лечения. Согласно рекомендациям Ассоциации нейрохирургов (2013 г.) [2, с.7], лечение глиальных опухолей головного мозга является комплексным (хирургия, радиотерапия, химиотерапия). Такой комплексный подход к лечению глиальных опухолей головного мозга поддерживают многие авторы [8, 4,13].

Хирургическое лечение является ведущим способом лечения опухолей головного мозга. Метод направлен на максимальное удаление объёма опухолевой ткани в пределах функционально обоснованных границ, сохранение качества жизни пациента, установление точного гистологического диагноза. Согласно рекомендациями ассоциаций нейрохирургов России (2013 г.) [2, с.8], хирургическая тактика при удалении опухолей головного мозга зависит от: 1. Локализации опухоли и хирургической доступности, включая возможность её радикального удаления. 2. Функционального статуса (индекс по шкале Карновского), возраста, сопутствующей патологии пациента. 3. Времени с момента последнего оперативного вмешательства у пациентов с рецидивами. Однако, опухолевые клетки, расположенные при инфильтративном росте и в перифокальной зоне, могут быть рассеяны за пределы доли, даже в другом полушарии головного мозга, что в свою очередь делает тотальное удаление новообразования лишь условным [19]. В случае диффузного прорастания опухоли функционально значимых зон головного мозга, её хирургическое удаление может привести к усугублению неврологического дефицита и стойкой инвалидизации пациента, снижающей качество его жизни, особенно при прорастании двигательной зоны мозга [21]. В связи с этими факторами, тотальное, не говоря о радикальном, удаление опухоли ограничено.

В комплексном лечении глиом применяется химиотерапия. Согласно данным ассоциации нейрохирургов России (2013) [2, с.18], при глиальных опухолях используют следующие противоопухолевые препараты:

1. Темозоломид. 2. Нитрозопроизводные (Ломустин, Нимустин, Кармустин, Фотемустин). 3. Винкристин. 4. Прокарбазин. 5. Комбинация PCV (Ломустин, Прокарбазин, Винкристин). 5. Производные платины (Цисплатин, Карбоплатин). 6. Этопозид. 7. Бевацизумаб (в монотерапии, или в комбинации с Иринотеканом). При этом рекомендуют нитрозопроизводные (PCV или нитрозопроизводные в монотерапии — фотемустин и пр.) при анапластической астроцитоме, анапластической олигодендроглиоме, анапластической олигоастроцитоме, после удаления опухоли и лучевой терапии. При рецидиве анапластических глиом (Gradell) рекомендован темозоломид в монотерапии или в комбинации с повторным курсом лучевой терапии. Больным с глиобластомой в качестве первой линии лечения после удаления или биопсии, рекомендовано проведение комбинированного химиолучевого лечения с использованием темозоломида.

Лучевая терапия (радиотерапия). По данным ассоциации нейрохирургов России (2013 г.) [2, с.18], основным компонентом для лечения глиальных опухолей головного мозга является дистанционная фракционированная лучевая терапия (ЛТ). При злокачественных опухолях (Grade III–IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 4 недель после операции (после заживления операционной раны). При быстро растущих опухолях, ЛТ допустимо (при отсутствии противопоказаний) начинать через 2–3 дня после операции. Стандартным режимом дистанционной фракционированной ЛТ является облучение ложа опухоли (или опухоли) + 2 см вокруг с суммарной очаговой дозой 55–60 Гр за 25–30 фракций (по 1,8–2,0 Гр на фракцию), проведённых за 5–6 недель.

Эффективность лечения опухолей головного мозга определяется продолжительностью безрецидивного периода опухоли и продолжительностью жизни пациента после лечения. Прогноз жизни пациентов с глиальными опухолями остаётся неудовлетворительным, несмотря на достижения микрохирургической техники и внедрения современных методов лечения, включая комплексный подход к лечению данной категории пациентов. Неудовлетворительные результаты объясняются несколькими причинами: инфильтративный рост опухоли, относительно высокая химио- и радиорезистентность [7,8, с. 103,27]. Несмотря на использование методик комплексной терапии злокачественных глиальных опухолей головного мозга, медиана выживаемости большинство больных не превышает 20,4 месяцев [26,35].

Кроме общепринятых способов лечения глиальных опухолей головного мозга, с целью улучшения отдалённых результатов предлагаются другие, альтернативные способы лечения, в частности фотодинамическая и иммунотерапия. Фотодинамическая терапия — способ, ос-

нованный на введении и накоплении фотосенсибилизатора в опухолевую ткань с последующим воздействием светом, что вызывает деструкцию опухолевых клеток [15,22]. Другие авторы предлагают сонно-фотодинамическую терапию как экспериментальный перспективный способ комплексного лечения злокачественных опухолей. Данный метод основан на увеличении цитотоксичности различных химических соединений при локальном ультразвуковом и лазерном воздействии на опухоль. Однако, авторы отмечают возникновение ишемического некроза в результате возникшей гипоксии клеток [12,24].

### Иммунотерапия злокачественных опухолей головного мозга

Специфическая противоопухолевая иммунотерапия предусматривает применение аутологичных антигенов опухоли больного и профессиональных антиген-презентирующих дендритных клеток, полученных *in vitro* из моноцитов больного [16]. В настоящее время есть попытки применения при злокачественных опухолях головного мозга вакцинотерапии дендритных клеток с опухолевыми лизатами [6,23]. Другие авторы применяют экстракты высших грибов для стимуляции иммунной системы и подавления роста опухолей головного мозга [8, с. 105]. Иммунокорректирующая терапия — назначение иммунных препаратов для улучшения состояния пациентов при проведении химиотерапии [13, с. 279]. С целью влияния на недостаточность иммунной защиты у пациентов с глиальными опухолями головного мозга предлагают применение Циклоферона в стандартной дозировке, что в свою очередь влияет на цитокиновый статус, показатели гуморального звена иммунитета и неспецифических факторов защиты [5]. Однако, авторы подтверждают, что на фоне стимуляции иммунитета циклофероном не происходит восстановления регуляторных связей цитокинов и клеточноопосредованного иммунного ответа. Стимуляция иммунитета приводит лишь к умеренному приросту субпопуляций Т-клеток, уровня иммуноглобулинов, количества естественных киллеров и концентрации ФНО-α. Эти изменения были отмечены на фоне низких параметров Т-клеточного иммунитета. Относительный прирост CD8+, CD16+ лимфоцитов расценен авторами как неэффективный и истощающий. При глиальных опухолях головного мозга существует три варианта ответа иммунной системы на развитие опухоли: 1. Антагонистический, когда иммунная система подавляет или сдерживает рост опухоли; 2. Индифферентный — когда иммунная защита не влияет на рост опухоли; 3. Иммуностимулирующий — когда иммунная система стимулирует рост опухоли [9]. Угнетение противоопухолевого иммунного ответа на разных этапах опухолевого процесса отмечает ряд авторов [34].

## Заключение

Современные стратегии комплексного лечения злокачественных опухолей головного мозга не позволили достичь эффективных результатов в отношении достоверного увеличения продолжительности жизни и значимого улучшения качества жизни данной категории

пациентов. Перспективным представляется дальнейшее изучение иммунного ответа организма на злокачественные опухоли головного мозга. Имеется критическая потребность в создании новых лечебных опций злокачественных опухолей головного мозга, которые бы смогли обеспечивать большой диапазон выживаемости пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абсаямова О.В., Алешин В. А., Анিকেева О. Ю., Бекашев А. Х., Белов Д. М. [и др.] Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга / Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. М., 2014. 59с.
2. Абсаямова О.В., Анিকেева О. Ю., Голанов А. В., Кобяков Г. Л., Коновалов А. Н. [и др.] Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы / Ассоциация нейрохирургов России. М., 2013. 41 с.
3. Акимов А.А., Иванов С. Д., Хансон К. П. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 3. С. 261–269.
4. Бажанов С.П., Олюшин В. Е., Улитин А. Ю., Сафаров Б. И., Ростовцев Д. М. Специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными супратенториальными глиомами // Сибирский онкологический вестник. 2009. № 6, (36). С. 23–27.
5. Бейн Б.Н., Мухачева М. В., Кочмашев В. Ф., Романцов М. Г., Шардаков В. И. Иммуномодулирующая активность Циклоферона у больных церебральной глиомой до операции и в отсроченном периоде после хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2011. Т. 44, № 2. С. 45–51.
6. Борисов К.Е., Сакаева Д. Д. Иммуноterapia злокачественных глиом: современное состояние проблемы и перспективные направления // Злокачественные опухоли. 2015. № 2. С. 22–39.
7. Бывальцев В.А., Степанов И. А., Белых Е. Г. Опухолевые стволовые клетки как источник возникновения глиом головного мозга // Сибирский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 5–9.
8. Васильева И.Г., Главацкий А. Я., Макаренко А. Н., Шуба И. Н. Изучение противоопухолевого действия экстрактов высших грибов в культуре клеток глиальных опухолей // Вісник проблем біології медицини. 2015. Вип. 1 (117). С. 103–107.
9. Гнедкова И. А. Проблемы иммунотерапии глиом головного мозга // Український нейрохірургічний журнал. 2002. № 2. С. 57–64.
10. Журавлева М.А., Шершевер А. С., Бенцион Д.Л. Использование перфузионной КТ в динамическом наблюдении за результатами комбинированного и комплексного лечения глиом головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 2(3). С. 58–64.
11. Измайлов Т.Р., Панышин Г. А., Даценко П. В. Опухоли головного мозга. Общие принципы современной диагностики и лечения // Поволжский онкологический вестник. 2010. № 3. С. 9–14.
12. Истомин Ю.П., Грачев Ю. Н., Артемьева Т. П., Боричевский Ф. Ф., Церковский Д. А. Соно-фотодинамическая терапия — новое направление в экспериментальной и клинической нейроонкологии // Сборник тезисов. Казань, 2015. С. 106.
13. Карташев А.В., Виноградов В. М., Поздняков А. В., Киселева Л. Н., Ягунов А. С. Перспективы применения вирусиммунотерапии как элемента комбинированного лечения злокачественных глиом головного мозга // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 3. С. 278–282.
14. Комарова М.А., Народов А. А., Замай Т. Н. Перспективы использования аптамеров в диагностике и терапии злокачественных новообразований головного мозга // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 6. С. 14–22.
15. Куржупов М.И., Зайцев А. М., Кирсанова О. Н., Филоненко Е. В. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика злокачественных глиом // VII Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов. Казань, 2015. С. 117.
16. Леплина О.Ю., Тихонова М. А., Козлов Ю. П., Ступак В. В., Никонов С. Д., [и др.] Частично-зрелые дендритные клетки как потенциальная основа для индукции противоопухолевого ответа у больных злокачественными глиомами // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 4. С. 365–374.
17. Новик М. Б. Иванов А. Ю., Иванова Н. Е., Олюшин В. Е. Локальная цереброваскулярная реактивность у больных с глиальными и смешанными нейронально-глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации // Нейрохирургия. — 2011. № 3. С. 27–33.
18. Олюшин В. Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных // Нейрохирургия. 2005. № 4. С. 41–47.
19. Олюшин В.Е., Тиглиев Г. С., Острейко О. В., Филатов М. В. Иммуноterapia у пациентов с продолженным ростом глиобластом // Современные минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология): материалы симпозиума. СПб., 2011. С. 265–269.
20. Олюшин В.Е., Ростовцев Д. М., Ревяко И. О., Забродская Ю. М. Вторичные глиобластомы полушарий головного мозга. // XV юбилейная всероссийская научно-практическая конференция (Поленовские чтения). Сборник тезисов. СПб., 2016. С. 151.
21. Розуменко В.Д., Хорошун А. П. Глиомы головного мозга: комплексная восстановительная терапия в ранний послеоперационный период // Украинский нейрохирургический журнал. 2004. № 2. С. 34–40.
22. Ступак В.В., Пендюрин И. В., Огиренко А. П., Никонов С. Д. Результаты клинической апробации нового метода лазерной фотодинамической терапии при комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга // Лазерная медицина. 2007. Т. 11, вып. 2. С. 29–33.
23. Хунданов В.П., Олюшин В. Е., Улитин А. Ю. Комбинированное лечение глиом мозолистого тела / Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 1(77). Часть 2. С. 100–103.

24. Церковский Д.А., Истомин Ю. П., Грачев Ю. Н., Артемьева Т. П., Боричевский Ф. Ф. [и др.] Интраоперационная сонно- с фотосенсибилизатором фотолон в лечении пациентов с рецидивными формами мультиформной глиобластомы GRADE IV // VII Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов. Казань, 2015. С. 159–160.
25. Черных Е.Р., Ступак В. В., Центнер М. И., Хонина Н. А., Леплина О. Ю. [и др.] Эффективность комбинированной иммунотерапии в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3 (10-и). С. 85–88.
26. Щеглов В.И., Рыбальченко С. В., Олейник Г. М. Использование метода внутриартериального введения химиопрепаратов в составе комплексного лечения пациентов с глиомами головного мозга супратенториальной локализации // Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2013. № 3 (5). С. 43–47.
27. Bouchard P. Results of biopsy high-grade gliomas after high-dose radiotherapy // Am. J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 22, № 1. P. 22–23.
28. Folkherth R. D. Descriptive analysis and quantification of angiogenesis in human brain tumor. // Journal of neurooncology. 2000. Vol. 50. № 1–2. P. 65–72.
29. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // The New England journal of medicine. 1971. Vol. 18. № 285 (21). P. 1182–1186.
30. Jemal A., Murray T., Ward E., Samuels A., Tiwari R. C. [et al.] Cancer statistics [J] // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 1, № 55. P. 10–30.
31. Heywood R. M., Marcus H. J., Ryan D. J., Piccirillo S. G., Al-Mayhani T.M. [et al.] A review of the role of stem cells in the development and treatment of glioma // Acta Neurochir. 2012. Vol. 154, № 6. P. 951–969.
32. Lorgier M. Tumor microenvironment in the brain. Cancer // 2012. Vol. 4, P. 218–43.
33. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., Cavenee W. K., Burger P. C. [et al.] The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // Acta Neuropathol. 2007. № 114. P. 97–109.
34. Reardon D. A., Wen P. Y., Wucherpennig K. W., Sampson J. H. Immunomodulation for glioblastoma // Current opinion in neurology. 2017. Vol. 30. № 3. P. 361–369.
35. Stupp R., Hegi M. E., Mason W. P., van den Bent M. J., Taphoorn M. J. [et al.] European organization for Research and treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // Lancet Oncol. 2009. № 10. P. 459–466.
36. Wen P. Y., Kesari S. N. Malignant gliomas in adults // Engl. J. Med. 2008. 359(8). P. 492–507.
37. Zaidi H. A., Kosztowski T., DiMeco F., Quiñones-Hinojosa A. Origins and clinical implications of the brain tumor stem cell hypothesis // J. Neurooncol. 2009. 93 (1). P. 49–60.

© Салах М. М. Сехвейл (salahsehweil@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Ростовский государственный медицинский университет