

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-092

Бойко А.В.¹, Олтаржевская Н.Д.², Швец В.И.³, Демидова Л.В.¹, Дунаева Е.А.¹,
Дубовецкая О.Б.¹, Мельникова В.Ю.¹, Ерастова Е.И.¹, Кожевникова С.А.¹

Новые возможности доставки лекарственных препаратов в онкологии

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, г. Москва, Россия, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² ООО «Колетекс», 115093, г. Москва, Россия, ул. Павловская, д. 21, н-п 4-6

³ «Московский технологический университет» (Институт тонких химических технологий), 119571, г. Москва, Россия, просп. Вернадского, д. 86

Цель исследования. Разработка методов сопроводительной терапии для защиты нормальных органов и тканей, входящих в зону облучения. **Методы.** В исследование включено 112 больных раком шейки и тела матки после комбинированного или самостоятельного лучевого лечения с 2012 по 2016 гг. У 71 пациентки основной группы в качестве терапии сопровождения применяли гидрогель с деринатом и у 41 больной группы контроля — традиционные методы профилактики (масло оливковое, подсолнечное, метилурациловая мазь). Для профилактики эпителиита слизистой влагалища и шейки матки в основной группе использовали гидрогель в виде аппликаций с первого дня облучения. Для профилактики лучевого ректита гидрогель вводили в прямую кишку 1 раз в день с первого дня облучения. Инстилляции гидрогеля в мочевого пузыря начинали только при развитии первых признаков клинической картины цистита. Пациенткам контрольной группы для профилактики лучевых реакций проводились масляные, мазевые аппликации во влагалище, масляные микроклизмы в прямую кишку с первого дня облучения. Лечение лучевого цистита проводили с помощью растительных диуретиков, уросептиков. **Результаты.** Применение гидрогеля с деринатом позволило провести курс лучевой терапии без перерыва у 84,5% (60/71) больных, в контрольной группе — лишь у 48,8% (20/41). Лучевые циститы возникали в 2,5 раза реже (25,3% ± 3,3 против 63,4% ± 2,7, $p < 0,01$). Анализ степени выраженности лучевого цистита по РТОГ в двух группах показал, что у 75% больных основной группы наблюдалась I степень, у 25% — II степень, III и IV степени не отмечено, тогда как в контрольной группе лучевой цистит I степени развился у 44% пациенток, II — 40% и III — 16% больных. Применение гидрогеля снизило частоту лучевых ректитов в 2 раза (26,7% ± 3,3 против 53,7% ± 3,2 $p < 0,1$). При использовании ежедневных аппликаций гидрогеля с деринатом со стороны слизистой оболочки влагалища и шейки матки преобладали эпителииты I степени (53,5%), II степень наблюдалась у 29,5% и III степень лучевой реакции — лишь в 16,9% случаев, IV степень реакции не отмечена. В контрольной группе эти показатели составили 26,8%, 24,3%, 31,7% и 17,2% соответственно. Разработаны цитологические критерии оценки течения лучевых реакций слизистой влагалища. Выделены три степени изменения цитограммы, которые коррелировали с клинической картиной. В основной группе лучевые изменения I степени зафиксированы в 4,5 раза чаще (52 ± 9,9% против 11,5 ± 6,3%, $p < 0,002$), а III степень представлена в 3,8 раза реже, чем в контрольной группе (12 ± 6,5% против 46,1 ± 9,8%, $p < 0,003$). **Заключение.** Применение гидрогелевого материала с деринатом в качестве препарата сопроводительной терапии во время курса облучения позволяет уменьшить частоту и степень выраженности лучевых повреждений со стороны слизистой влагалища, мочевого пузыря и прямой кишки, провести курс лучевой терапии без перерыва и улучшить качество жизни пациенток.

Ключевые слова: лучевой эпителиит, сопроводительная терапия, лучевая терапия.

Для цитирования: Бойко А.В., Олтаржевская Н.Д., Швец В.И., Демидова Л.В., Дунаева Е.А., Дубовецкая О.Б., Мельникова В.Ю., Ерастова Е.И., Кожевникова С.А. Новые возможности доставки лекарственных препаратов в онкологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(3): 120—127.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.03.120-127

Для корреспонденции: Дубовецкая Оксана Борисовна, канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния лучевой терапии с модификацией, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, e-mail: oxanhen_du@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.12.2018

Boiko A.V.¹, Oltarzhevskaya N.D.², Shvets V.I.³, Demidova L.V.¹, Dunaeva E.A.¹,
Dubovetskaya O.B.¹, Melnikova V.Yu.¹, Erastova E.I.¹, Kozhevnikova S.V.¹

New opportunities of drug delivery in oncology

¹ P.A. Hertsen Moscow Research Oncological Institute, 2nd Botkinskiy Proezd 3, 125284, Moscow, Russia

² LLC Koleteks, 21 Pavlovskaya Str., 115093, Moscow, Russia

³ Moscow Technological University (Institute of Fine Chemical Technology), 86, Prospekt Vernadskogo, 119571, Moscow, Russia

Objective. Development of methods for accompanying therapy to protect normal organs and tissues in the irradiation zone. **Method.** The study included 112 patients with cervical and endometrial cancer after combined or independent radiotherapy from 2012 to 2016. In 71 female patients of the main group, Derinat with hydrogel was applied as a supportive therapy and in 41 patients of the control group, conventional prevention methods (olive oil, sunflower oil, methyluracil ointment) were applied. For prevention of vaginal mucosal and cervical epitheliitis in the main group, hydrogel was used as applications from the first radiation day. For prevention of radiation proctitis, hydrogel was injected into the rectum once daily from the first radiation day. Hydrogel instillations into the bladder were started only with the first clinical signs of cystitis. For prevention of radiation reactions, vaginal oil and ointment and rectal oil micro-enema were administered to patients of the control group from the first day of irradiation. Radiation cystitis was treated with vegetable diuretics and uroseptic drugs. **Results.** Using the hydrogel with Derinat allowed to administer a course of radiotherapy without interruption in 84.5% (60/71) of patients and only in 48.8% (20/41) in the control group. Radiation cystitis occurred 60% less frequently ($25.3\% \pm 3.3$ versus $63.4\% \pm 2.7$, $p < 0.01$). Analysis of radiation cystitis severity in two groups (according to RTOG) showed that 75% of patients in the main group had grade I and 25% had grade II. Grade III and grade IV did not occur. At the same time, in the control group, grade I radiation cystitis developed in 44% of patients, grade II — in 40%, and grade III — in 16% of patients. The hydrogel treatment halved the frequency of radiation proctitis ($26.7\% \pm 3.3$ vs. $53.7\% \pm 3.2$, $p < 0.1$). With daily application of the hydrogel with Derinat, grade I epitheliitis (53.5%) predominated in vaginal and cervical mucosa, grade II was observed in 29.5%, and grade III radiation reaction — only in 16.9% of cases; grade IV reaction was not observed. In the control group, these proportions were 26.8%, 24.3%, 31.7%, and 17.2%, respectively. Cytological criteria were developed to evaluate the course of radiation reactions in the vaginal mucosa. Three degrees of change in the cytogram were identified, which correlated with clinical picture. In the main group, incidence of grade I radiation-induced changes was increased by more than 350% ($52 \pm 9.9\%$ vs. $11.5 \pm 6.3\%$, $p < 0.002$), and incidence of grade III was decreased by more than 70% compared to the control group ($12 \pm 6.5\%$ vs. $46.1 \pm 9.8\%$, $p < 0.003$). **Conclusion.** Using the hydrogel material with Derinat as an accompanying therapy during the course of irradiation allows to reduce frequency and severity of radiation injuries of the vaginal mucosa, bladder, and rectum, administer an uninterrupted course of radiotherapy, and improve the quality of life of patients.

Keywords: radioepitheliitis, supportive therapy, radiotherapy.

For citation: Boiko A.V., Oltarzhevskaya N.D., Shvets V.I., Demidova L.V., Dunaeva E.A., Dubovetskaya O.B., Melnikova V.Yu., Erastova E.I., Kozhevnikova S.V. New opportunities of drug delivery in oncology. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(3): 120—127. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.03.120-127

For correspondence: Dubovetskaya Oxana Borisovna, MD, PhD, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute — a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: oxanhen_du@mail.ru

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Information about authors: Dubovetskaya O.B., <http://orcid.org/0000-0001-9391-1214>

Received 18.12.2018

Введение

Современное состояние проблемы доставки лекарственных препаратов к очагу поражения является одним из приоритетных направлений при разработке и внедрении новых лекарственных форм и современных эффективных методов лечения. Создаваемые препараты должны наряду с высокой эффективностью обладать пролонгированным действием, минимальной

токсичностью и отсутствием, по возможности, побочных эффектов. Этого можно добиться в том числе за счет использования транспортной системы, обеспечивающей направленную доставку лекарств к очагу патологического процесса [1].

Один из путей решения указанной задачи — использование нанотехнологических приемов при создании новых лекарственных препаратов, нахождение и использование эффективных наносистем в качестве

депо, контейнеров, переносчиков лекарств. Это могут быть циклодекстраны — циклические олигосахариды, липосомы (прямые и обратные мицеллы), дендримеры — новый тип сильно разветвленных полимеров, белковые молекулы (антитела), наноуглеродные материалы и т.д. [2, 3].

Особую значимость направленная доставка лекарств имеет для такой области медицины как онкология, в которой не только применяются лекарственные препараты с повышенной токсичностью, но и использующий их контингент в силу специфики заболеваний относится в основном к ослабленным больным, имеющим высокую лекарственную нагрузку.

Технологические решения предполагают использование наночастиц с размерами от 50 до 200 нм (ряд исследований указывает от 10 до 300 нм, что связывается с возможностью проникновения через биологические барьеры) и специфичностью к большинству опухолевых тканей. Подбирая размеры и поверхностные свойства транспортных частиц, усложняя их модификацию, меняя заряд, учитывая характер связи с лекарством и т.д., возможно направленно влиять на высвобождение лекарственного вещества в поврежденные ткани [4].

В качестве примеров технологических решений можно привести транспортную систему на основе ковалентно-связанного лекарственного вещества с наночастицами (фуллерен C_{60}), использующую противоопухолевый агент палитаксел, когда активация действующего вещества происходит при разрыве химической связи полимер-лекарство непосредственно в опухоли [4].

Еще один пример — исследования дендримеров, являющихся «депо» с большой сорбционной способностью. К дендримеру определенного строения можно «прикрепить» (расположить в полостях) противоопухолевое лекарство и фолиевую кислоту, имеющие сродство к рецепторам клеток опухоли. На мембранах раковых клеток имеется в тысячу раз больше активных рецепторов, способных присоединить фолиевую кислоту, чем у здоровых клеток. Считается, что это одна из причин неуправляемого быстрого роста онкоклеток. Раковые клетки сорбируют молекулы дендримера вместе с фолиевой кислотой и лекарством, после чего происходит отщепление лекарства от транспортера.

Одно из основных направлений в указанной области — конструирование новых лекарственных средств за счет включения лекарственных онкопрепаратов в такие наносистемы как липосомы. Это направление в течение многих лет развивает научная школа, руководимая признанным в мире специалистом в области био- и бионанотехнологии академиком В.И. Швецом. Один из важнейших вопросов в ис-

следованиях, проводимых отечественными учеными его школы — адресная доставка наночастиц, что предполагает (как один из вариантов) присоединение к наночастицам «молекулярного якоря», имеющего сродство к макромолекулам биополимеров на поверхности клеток-мишеней [5]. Как уже отмечалось, направленный транспорт наиболее важен для лекарственных препаратов, используемых в онкологии. Применение в онкологии различных цитостатиков ограничено их высокой токсичностью и развитием через определенный срок резистентности онкоклеток к препаратам. Существует предположение [5], что резистентность связана с функционированием в опухолевых клетках MDR-насоса, который эффективно удаляет цитостатики из опухолевых тканей. Это заключение позволило исследователям школы В.И. Швеца предложить метод избирательной доставки цитостатиков в опухолевые ткани с использованием рецепторопосредственного эндоцитоза. Суть метода заключается в ковалентном присоединении к белковым молекулам AFP — α -фетопротейна (рецепторы AFP присутствуют на поверхности опухолевых клеток) цитостатиков, что позволяет избежать действия NDR-насоса и неэффективной потери лекарства. Такая направленная белково-векторная доставка цитостатиков, например, актиномицина, позволяет значительно снизить токсичность препаратов, так как нормальные неопухолевые клетки не имеют рецепторов AFP и разработанные конъюгаты с ними не взаимодействуют. Следует отметить, что липосомы можно «нагрузить» различными лекарственными средствами, при этом сохраняется их принцип действия: введенные в организм, они взаимодействуют с мембранами клеток, связываются с ними и «передают» клетке лекарственный препарат. Это является сегодня наиболее осуществляемым, реальным вариантом для создания наночастиц и основой для направленной доставки последних.

Еще одним направлением в осуществлении направленного транспорта лекарств является использование различных природных и биоинертных синтетических полимеров: полисахаридов, полилактоидов, акриловых полимеров и т.д., причем наибольшее распространение получили природные полимеры — коллаген, альгинат, хитозан, полимолочная кислота, а из синтетических — полиакрилаты.

Представляет интерес создание материалов для направленной доставки лекарственных препаратов с помощью природного полисахарида — натриевой соли альгиновой кислоты.

В данном случае речь идет не о доставке лекарства к рецепторам или непосредственно в клетку, что является наилучшим вариантом в таргетной доставке (таргетной терапии), а о доставке препарата максима-

льно приближенно и направленно к очагу поражения. Отдавая бесспорное предпочтение таргетной доставке, этому современному научному направлению, следует отметить сложность и дороговизну создания и, соответственно, высокую стоимость таргетных препаратов. Поэтому предлагаемое нами технологическое решение, обеспечивающее эффективность лечения и при этом экономичное, имеет право на использование при опухолях определенных локализаций (орофарингеальная зона, мочевого пузыря, проктология, гинекологическая сфера). Отметим, что в онкологической практике не менее важной технологией лечения, чем химиотерапия, в которой используются цитостатики (речь об этом была выше), является лучевая терапия, в осуществлении и сопровождении которой необходимы различные лекарства — радиомодификаторы (ими могут являться цитостатики, например, 5-фторурацил), радиопротекторы, иммуномодуляторы и т.д. Все эти препараты желательно доставлять максимально направленно к месту облучения, включающему как очаг поражения, так и близлежащие ткани. Учитывая большие технологические сложности, возникающие при создании лекарственных форм для направленной доставки к очагу поражения с помощью описанных выше приемов, остановимся на способе [6], заключающемся в использовании биополимера альгината натрия в качестве матрицы — переносчика лекарств. Исследования гидрогеля на основе альгината натрия методом фотонно-корреляционной микроскопии (Vectan Counter, 648 нм) показало, что в нем присутствуют частицы нанодиапазона в количестве 80—90%. Введение в такой гель субстанции лекарств позволяет говорить о нем как о лечебном наногеле, который можно максимально направленно подводить к очагу поражения, используя ректальное, орофарингеальное, вагинальное апплицирование на слизистых поверхностях, т.е. альгинатный наногель является «депо», контейнером для введенного в него лекарства. Отметим отсутствие химического связывания в системе полимер-лекарство и роль альгината как защитного коллоида (по отношению к лекарству), предотвращающего агрегацию молекул лекарства. Принцип действия геля заключается в следующем: будучи максимально близко подведенным к очагу поражения (или месту планируемого облучения) гель, располагаясь поверхностно (этому способствуют реологические свойства геля), защищает ткани. При этом за счет физиологической жидкости, выделяемой в указанном месте, происходит его набухание (полимер относится к неограниченно набухаемым) и распределенный в нем лекарственный препарат высвобождается и поступает непосредственно в очаг поражения. Скорость поступления лекарства из «депо» зависит от скорости набухания геля, количества био-

логической жидкости и может соответствовать заданным требованиям. Выбор именно этого биополимера — альгината натрия, обоснован следующими факторами: его гемостатическими свойствами, положительным влиянием на регенерацию тканей, возможностью пролонгации действия введенных лекарств и радиопротекторной активностью. Последнее особенно важно при защите здоровых тканей от лучевых поражений.

Вопрос о радиозащитной активности альгината натрия изучали при проведении сравнительных экспериментов с фенольными соединениями, обладающими радиопротекторной и антиоксидантной активностью (кварцетин, рутин, морин, пирокатехин, галловая кислота и др.) в присутствии ионов металлов переменной валентности (цинка, меди, железа), способствующих образованию свободных радикалов [7, 8]. Радиационным моделированием процесса облучения в реальных условиях исследовано воздействие ионизирующего излучения на клетки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, используемых в качестве системы, моделирующей биологические ткани человека. Полученные данные свидетельствуют об усилении радиопротекторных свойств фенольных соединений в присутствии альгината натрия, что позволяет говорить об антирадикальной активности рассматриваемого полимера. С помощью специально разработанной методики оценки антиоксидантных свойств системы по изменению выхода связывания кислорода в радиационно-инициированном окислении раствора этанола показано ингибирование альгинатом натрия цепных реакций перекисного окисления в системах «железо», «железо-галловая кислота», «железо-альгинат натрия». Этот эффект возрастал с повышением концентрации альгината натрия. Таким образом, выбранный в качестве основы лечебной композиции альгинат натрия не является индифферентной составляющей и не может рассматриваться только как носитель лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных веществ (БАВ), а служит активной компонентой, используемой с целью радиопротекции. В качестве ЛП и БАВ в материалах для лечения и профилактики лучевых реакций использовали антиоксиданты — мексидол, деринат, экстракт черники, облепихи, при сопутствующем воспалительном процессе — диоксидин. Для снижения болевого синдрома дополнительно вводили лидокаин. Таким образом, основа альгинатного геля предохраняет от повреждений в случае радиационного воздействия здоровые ткани, а лекарства и фитоэкстракты, введенные в него, по мере набухания геля и их высвобождения во внешнюю среду начинают выполнять присущие им лечебные функции. При использовании некоторых препаратов проявля-

ется синергизм в радиопротекторных свойствах лечебного гидрогелевого материала.

Технология получения лечебных наногелей на основе биополимера альгината натрия и различных лекарств сегодня реализована практически (торговое название — материал гидрогелевый Колегель® или салфетка гидрогелевая Колетекс®). Остановимся более подробно на примере использования предлагаемого подхода и созданных материалов для направленной доставки лекарств в практике лучевой терапии онкологических больных.

Местные лучевые реакции являются нежелательным сопровождением лучевой терапии, т.к. вынужденные длительные перерывы существенно снижают цитотоксический эффект и качество жизни пациентов. В связи с этим актуальным является поиск способов защиты нормальных тканей и средств профилактики и лечения лучевых реакций и повреждений.

Очевидно, что лечебные формы, используемые для лечения и предотвращения лучевых реакций и повреждений, должны обладать специфическими свойствами, а именно защитными по отношению к нормальным тканям, находящимся в зоне облучения, способствовать их регенерации, а так же радиопротекцией, антиоксидантной и антимикробной (антисептической) активностью.

Клинический пример. В качестве примера приведем результаты использования лечебной гидрогелевой формы Колегель, содержащей фармакологический препарат с иммуномодуляторными свойствами, а именно деринат (дезоксирибонуклеат натрия). Она была создана для профилактики лучевых реакций со стороны слизистых полостных органов (прямая кишка, мочевого пузырь, полость рта и др.).

Деринат представляет собой универсальный метаболический модулятор, обладающий неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани. Иммуномодулятор деринат — это высокомолекулярное физиологически активное природное вещество — вытяжка из молок осетровых или лососевых рыб, а именно натриевая соль двуспиральной высокоочищенной деполимеризованной нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты (низкомолекулярной) с молекулярной массой 270—500 КД. Такие свойства дерината, как способность восстанавливать ткани, усиливать клеточную регенерацию наряду с антиоксидантной, антимикробной и антибактериальной активностью, подтолкнули нас к созданию новой гидрогелевой лечебной формы дерината для местного использования. Это позволяет, во-первых, избежать побочных эффектов, во-вторых, избежать значительной болезненности при внутримышечном введении; во-вторых, доставить препарат непосредственно к месту поражения [6, 9—11].

Цель исследования — изучение частоты и степени выраженности лучевых реакций на фоне лучевого лечения у больных с злокачественными новообразованиями женских половых органов при использовании гидрогелевого материала с деринатом.

Методика

Объективные показатели клинической эффективности профилактики лучевых эпителиитов рассматривались с помощью бактериоскопических, бактериологических (культуральных) и цитологических методов.

Показаниями для включения 112 пациенток в исследование явились больные раком шейки матки I—IVB стадии (IVB стадия, который подразумевает метастатический вариант (за счет символа M1) с поражением парааортальных лимфатических узлов) и раком тела матки I—III стадии, с морфологической верификацией диагноза. При проведении обследования соблюдались принципы информированного согласия Хельсинской Декларации. Работа одобрена этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.

Возраст пациенток колебался от 26 лет до 81 года. Основной контингент больных в исследовании был представлен женщинами молодого и среднего возраста (41—60 лет), среди которых — 55,4% пациенток были в возрасте 55 лет, т.е. социально активными.

План лечения был рандомизирован методом случайных чисел, в результате все пациентки были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Больные основной группы ($n = 71$) в процессе лучевого лечения для профилактики лучевых реакций получали аппликации с гидрогелевым препаратом и деринатом «Колетекс-гель-ДНК». Пациенткам контрольной группы ($n = 41$) лучевая терапия проводилась на фоне традиционных методов профилактики — аппликации с 10% метилурациловой мазью, левомеколом.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по локализации, распространенности опухолевого процесса и соответственно по объему и уровню приемлемых доз.

Дистанционная лучевая терапия всем пациенткам была проведена на линейных ускорителях электронов тормозным излучением 18 МэВ. В зону облучения входили первичная опухоль или ложе опухоли и регионарные лимфатические узлы, суммарные очаговые дозы составили 46—50 Гр в зависимости от стадии заболевания и плана лечения.

Другим компонентом сочетанной лучевой терапии являлась внутрисполостная гамма-терапия (источник — Co_{60}), которую проводили по методике последовательного автоматизированного введения эндостатов

и источников излучения высокой активности (remote afterloading), основанной на использовании фракционного облучения. Разовая очаговая доза составляла 5—7 Гр, суммарная — 30—50 Гр в зависимости от плана лечения [12].

Больным основной группы с 1-х сут. проведения лучевой терапии для профилактики эпителиита влагалища и шейки матки применяли материал гидрогелевый «Колетекс-гель-ДНК» в объеме 3—5 мл с фиксацией стерильной марлевой салфеткой на 2—3 ч 1 раз в сут. При болевом синдроме использовали материал гидрогелевый «Колетекс-гель-ДНК-Л», содержащий деринат с лидокаином 2%.

В контрольной группе использовали традиционный метод профилактики лучевых реакций. Во избежание эпителиита с первых дней облучения во влагалище вводили масляные, мазевые аппликации (масло оливковое, подсолнечное, метилурациловая мазь 10%, левомеколь) в объеме 5—7 мл также с экспозицией до 2—3 ч.

Местные лучевые реакции оценивали в соответствии с классификацией, разработанной Радиотерапевтической онкологической группой (RTOG).

С целью объективизации полученных результатов 45 пациенткам проводили 5-кратный забор материала, а именно отделяемого из бокового свода влагалища на бактериоскопическое, бактериологическое и цитологическое исследования. Забор материала осуществлялся до начала курса послеоперационной сочетанной лучевой терапии, при подведении СОД — 20 Гр, 40 Гр и 60 Гр и через 1 мес. после окончания лечения. Бактериоскопический метод включал приготовление и окраску мазков по Граму, метиленовой синью, по Романовскому—Гимзе. Бактериологический этап производили с разведением до 10^2 - 10^5 степени, посев осуществлялся на твердые питательные среды, обогащенные и селективные. Культивирование лактобацилл проводили в анаэробных условиях в течение 6 сут. При получении роста все микроорганизмы подлежали идентификации и определению их чувствительности к антибактериальным препаратам, в случае выделения грибов — к антимикотическим препаратам.

Цитологические исследования осуществляли с препаратами на стеклах, окраска по Паппенгейму в модификации Лейшмана (азур-эозин).

С целью объективной оценки клинической эффективности гидрогелевого материала в МНИОИ им. П.А. Герцена были разработаны цитологические критерии лучевых эпителиитов слизистой влагалища/шейки матки. Выделены 3 степени изменения цитогаммы:

- 1-я степень — незначительные изменения цитогаммы, практически не отличимые от нормального состояния. Изменения состояния ядер менее чем в 25% клеток;

- 2-я степень — изменения в 25%—50% клеток. Заметные изменения цитогаммы с существенными сдвигами в морфологии клеток и появлением дополнительных признаков — макрофагов, гистиоцитов, бесструктурных масс, изредка нейтрофильной инфильтрации;

- 3-я степень — изменения состояния более 50% клеток. Выраженные изменения клеточного состава, стромы, признаки воспаления.

Результаты и обсуждение

Из 112 пролеченных больных местные лучевые реакции со стороны слизистых мочевого пузыря и прямой кишки выявлены у 44%, в том числе у 21% пациенток основной группы и 23% — контрольной ($p < 0,05$).

Лучевой цистит развился у 18 больных основной группы ($25,3 \pm 3,3\%$) и 26 ($63,4 \pm 2,7\%$) — контрольной. Лучевой ректит — у 19 ($26,7 \pm 3,3\%$) и 22 ($53,7 \pm 3,2\%$) больных соответственно.

Следует отметить, что у 38 женщин зафиксировано сочетание этих осложнений. Из них 17 ($23,9\%$) больных были в основной группе и 21 ($51,2\%$) — в контрольной.

При проведении лучевой терапии у больных основной группы, которым в период облучения применялся альгинатный гидрогель, лучевой цистит диагностирован в 2,7 раза реже ($p < 0,01$), явления лучевого ректита реже в 2 раза, а сочетание этих осложнений — также в 2 раза реже ($p < 0,02$), чем в контрольной группе.

Применение «Колетекс-гель-ДНК» позволяло не только снизить частоту местных лучевых реакций, но и степень их выраженности (по шкале RTOG). Так, в основной группе лучевой цистит I степени выраженности зафиксирован у 75,0% больных, II степени — у 25,0%, III и IV степени не отмечено, тогда как в контрольной группе I степень лучевого цистита имела место в 44,0% случаях, II степени — в 40,0%, а у 16,0% пациенток развился цистит III степени. Следует отметить, что при возникновении симптомов цистита во время лучевой терапии введение гидрогеля в виде инстилляций в мочевой пузырь купировало клинические проявления цистита уже в первые дни у 78% больных.

Лучевой ректит I степени интенсивности зарегистрирован у 52,6% больных в основной группе и 40,9% в контрольной группе, II степени — у 36,8% и 40,9% соответственно, а III степени в основной группе составил 10,6%, IV степени не зафиксировано, в контрольной группе III и IV степени выраженности лучевой ректит составил 18,2%. В период проведения самостоятельного или комбинированного

курса лучевой терапии, использование гидрогелевого материала на основе альгината натрия и дерината в виде микроклизм после сеанса облучения, уменьшает частоту развития тяжелых (III и IV степени) лучевых ректитов в 1,7 раза.

У всех пациенток как основной, так и контрольной групп развился лучевой эпителиит. Однако 53,5% пациенток основной группы завершили лучевое лечение на фоне обработок слизистой влажной гидрогелевым материалом «Колектекс-гель-ДНК» без перерыва с явлениями катарального эпителиита (I степени), в контрольной группе при традиционных методах профилактики катаральный эпителиит к концу курса развился у 26,8% женщин. Островковый эпителиит (II степени) в основной и контрольной группах отмечен с одинаковой частотой (29,6% и 24,4%, соответственно), сливной пленчатый эпителиит (III степени) развился только у 16,9% пациенток основной против 31,7% контрольной группы. Некротические изменения (IV степень) зарегистрированы только у больных контрольной группы с традиционной методикой обработок слизистой влажной и составили 17,1%.

Различия в интенсивности лучевых эпителиитов были подтверждены цитологическими исследованиями. В основной группе лучевые изменения I степени зафиксированы в 4,5 раза чаще ($52 \pm 9,9\%$ против $11,5 \pm 6,3\%$, $p < 0,002$), а III степень представлена в 3,8 раза реже, чем в контрольной группе ($12 \pm 6,5\%$ против $46,1 \pm 9,8\%$, $p < 0,003$).

Результаты бактериоскопического и бактериологического исследований также коррелировали с клинической картиной лучевого эпителиита.

Радиационное воздействие на делящиеся клетки базального слоя эпителия влажной приводит к уменьшению клеточного обновления, атрофии слизистой оболочки и образованию эрозий и изъязвлений, снижению и исчезновению лактобацилл, что мы и наблюдали в контрольной группе.

С увеличением СОД в основной группе больных количество лактобацилл не снижалось, а, напротив, увеличивалось к концу лечения и сохранялось высоким через 1 мес после завершения курса лучевой терапии.

Таким образом, полученные результаты доказывают, что в процессе лучевой терапии злокачественных новообразований онкогинекологических больных, проводимой с применением гидрогелевого материала на основе альгината натрия и дерината, наблюдается цитопротективное действие.

Заключение

Использование предлагаемого технологического применения — иммобилизации препарата в биополимеры и получении наногеля — является одним из

наиболее простых вариантов получения новых современных и эффективных лечебных материалов пролонгированного и направленного действия.

References

1. Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Kurilskaya T.E., Sergeeva A.S. Modern state of problem of delivery of medicines with use of erythrocytes as cell-carriers. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2016; 60(3): 88-94. (in Russian)
2. Leskova G.F., Kryzhanovskij G.N., Shvets V.I., Krasnopol'sky U.M. The treat effect of liposomes during haemorrhagic shock (experimental research). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2012; 4: 88-93. (in Russian)
3. Kulikov O.A., Pyataev N.A., Inchina V.I., Minaeva O.V. Effects of intravenous administration liposomal form of acetylcysteine on the functional state respiratory system in rats with acute lung injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2017; 61(1): 82-87. (in Russian)
4. Krichevskij G.E. *Nano-, bio-, chemical technologies and production of a new generation of fibers, textiles and clothing. [Nano-, bio-, khimicheskie tekhnologii i proizvodstvo novogo pokoleniya volokon, tekstilya i odezhdy]*. Moscow; 2011. (in Russian)
5. SHvec V.I., Krasnopol'skij Yu.M., Sorokoumova G.M. *Liposomal forms of medicinal preparations: technological features of preparation and application in the clinic. [Liposomal'nye formy lekarstvennykh preparatov: tekhnologicheskie osobennosti polucheniya i primenenie v klinike]*. Moscow; Remedium; 2016. (in Russian)
6. Bojko, A.V., Korytova L.I., Oltarzhetskaya N.D. *Directional delivery of medicines in the treatment of cancer patients. [Napravlennoye dostavka lekarstvennykh preparatov pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh]*. Moscow; IMK; 2013. (in Russian)
7. Kolaeva, A.V., Gusev I.V., Hlystova T.S., Valueva M.I., Fenin A.A., Byrkina T.S., Oltarzhetskaya N.D. Development of the technology of sterilization of hydrogel therapeutic materials based on sodium alginate. *Bulterovskie soobshcheniya*. 2014; 38(4): 73-8. (in Russian)
8. Valueva M.I., Hlystova T.S., Gusev I.V., Oltarzhetskaya N.D. Healing hydrogel materials of various degree of structuring on the basis of natural polymers. *Tekhnologiya legkoy promyshlennosti*. 2012; 17(3): 59-61. (in Russian)
9. Kaplina E.H.N., Vajberg YU.P. *Derinat — a natural immunomodulator for children and adults. [Derinat — prirodnyy immunomodulyator dlya detey i vzroslykh]*. Moscow; Nauchnaya kniga; 2004. (in Russian)
10. Oltarzhetskaya N.D., Korovina M.A., Polyakov P.YU., Danilova M.A., Efimenkova M.G. Textile technologies in radiation therapy of oncological diseases. *Tekstil'naya khimiya*. 2008; 30(1): 39-44. (in Russian)
11. Kurpesheva A.K., Pasov V.V., Terekhov O.V. et al. Evaluation of the effectiveness of the treatment and tolerability of hydrogel materials based on sodium alginate with derinate (sodium deoxyribonucleate) «Coletex-gel-DNA» and with derinat and lidocaine «Coletex-gel-DNA-L». Available at: http://oncology.ru/events/2007/11/20/_handout/04.pdf. (Accessed 19 June 2018).
12. CHissov V.I. *Diagnosis and treatment of malignant neoplasms. [Diagnostika i lechenie zlokachestvennykh novoobrazovaniy]*. Moscow; FGBU «MNIIOI im. P.A. Herzen» Minzdrava Rossii; 2013. (in Russian)

Сведения об авторах:

Бойко Анна Владимировна, доктор мед. наук, проф., руководитель отделения лучевой терапии с модификацией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Олтаржевская Наталья Дмитриевна, доктор техн. наук, проф., генеральный директор компании ООО «Колетекс», e-mail: koletex@list.ru

Швец Виталий Иванович, академик РАН, доктор хим. наук, проф. каф. биотехнологии и промышленной фармации Московского технологического университета (МИТХТ)

Демидова Людмила Владимировна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отделения лучевой терапии с модификацией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Дунаева Елена Анатольевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой терапии с модификацией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Дубовецкая Оксана Борисовна, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лучевой терапии с модификацией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Кожевникова Светлана Анатольевна, врач-радиотерапевт отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России