

© ЗУКОВ Р. А., КОЗИНА Ю. В., КОЗИН В. А., СЛЕПОВ Е. В.

УДК 616.65-002-006.6-08:615.849

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-100-105

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р. А. Зуков^{1,2}, Ю. В. Козина², В. А. Козин^{1,2}, Е. В. Слепов^{2,3}

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, Красноярск 660133, Российская Федерация

³Сибирский федеральный университет, Красноярск 660041, Российская Федерация

Цель исследования. Разработка мероприятий по снижению частоты и выраженности ранних лучевых реакций у больных раком предстательной железы, получающих лучевую терапию.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 88 больных раком предстательной железы с использованием различных радиотерапевтических подходов. В первой группе пациенты были пролечены в конвенциональном режиме облучения, во второй - в конформном режиме, в третьей - конформный режим сочетался с использованием радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия. Оценка степени выраженности лучевых реакций осуществлялась в соответствии с критериями RTOG, влияние на гемопоэз - на основании исследования уровня лейкоцитов периферической крови, тяжесть постлучевого цистита - с учетом шкалы IPSS и изменений в анализе мочи.

Результаты. Конформная радиотерапия снижает количество лучевых реакций в 1,6 раза в сравнении с конвенциональным режимом. Использование конформного режима в сочетании с внутримышечным введением дезоксирибонуклеата натрия приводит к снижению выраженности ранних лучевых реакций (преобладают лучевые повреждения первой степени выраженности - 66,6%; третья и четвертая степень - отсутствуют), появлению случаев неосложненного течения по RTOG (16,7% случаев). Кроме того, сочетанное использование 3D-CRT с радиопротектором характеризуется минимальным воздействием на гемопоэз и нижние мочевые пути (на 16,7% уменьшилось количество тяжелых нарушений мочеиспускания по шкале IPSS, а также отмечались незначительные изменения в клеточном осадке мочи).

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать использовать у больных раком предстательной железы конформный режим радиотерапии в сочетании с внутримышечным введением дезоксирибонуклеата натрия для снижения частоты и выраженности ранних лучевых реакций.

Ключевые слова: рак предстательной железы, дистанционная лучевая терапия, ранние лучевые реакции, постлучевой цистит, конформный режим, радиопротектор, дезоксирибонуклеат натрия.

Для цитирования: Зуков РА, Козина ЮВ, Козин ВА, Слепов ЕВ. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(2): 100-105. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-100-105

OPTIMIZATION OF RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

R. A. Zukov^{1,2}, Yu. V. Kozina², V. A. Kozin^{1,2}, E. V. Slepov^{2,3}

¹ Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² A. I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk 660133, Russian Federation

³ Siberian Federal University, Krasnoyarsk 660041, Russian Federation

The aim of the research. Development of measures to reduce the frequency and severity of early radiation reactions in patients with prostate cancer receiving radiotherapy.

Material and methods. The results of treatment of 88 patients with prostate cancer using different radiotherapeutic approaches are analyzed. In the first group, patients were treated in the conventional mode of irradiation, in the second - in the conformal mode, in the third group - the conformal mode was combined with the use of the sodium deoxyribonucleotide radioprotector. Evaluation of the degree of severity of radiation reactions was carried out in accordance with the criteria of RTOG, the effect on hemopoiesis - based on the study of the level of peripheral blood leukocytes, the severity of post-radiation cystitis - taking into account the IPSS scale and changes in urine analysis.

Results. Conformal radiotherapy reduces the number of radiation reactions by 1.6 times in comparison with the conventional regime. The use of conformal mode in combination with intramuscular injection of sodium deoxyribonucleate reduces the severity of early radiation reactions (predominantly radiation lesions of the first degree are 66.6%, the third and fourth degree are absent), the occurrence of uncomplicated RTOG events (16.7%). In addition, the combined use of 3D-CRT with a radioprotector is characterized by minimal effect on hemopoiesis and lower urinary tracts (by 16.7%, the number of severe urination disorders on the IPSS scale decreased, and slight changes in the cellular urine sediment were noted).

Conclusion. The data obtained make it possible to recommend the conformal mode of radiotherapy in patients with prostate cancer in combination with intramuscular injection of sodium deoxyribonucleate to reduce the frequency and severity of early radiation reactions.

Key words: prostate cancer, remote radiation therapy, early radiation reactions, post-radiation cystitis, conformal mode, radioprotector, sodium deoxyribonucleate.

Citation: Zukov RA, Kozina YuV, Kozin VA, Slepov EV. Optimization of radiation therapy in patients with prostate cancer. *Siberian Medical Review.* 2018;(2): 100-105. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-100-105

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. Ежегодно в мире диагностируется более 1,1 млн. новых случаев РПЖ, что составляет 15 % всех новых случаев рака у мужчин (2 место) [1]. В России в структуре онкологической заболеваемости у мужчин РПЖ занимает второе место, среди причин смертности - третье. Наибольшее число случаев РПЖ регистрируется в возрасте 50-70 лет [2,3].

Роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении РПЖ хорошо известна. В настоящее время ее применяют в 80% случаев. В зависимости от клинической ситуации, стадии заболевания используют ее различные варианты: контактную (высокодозную брахитерапию), дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) или их сочетание [4-6]. Для эффективного лечения РПЖ в современных условиях необходимо подведение к опухоли суммарной поглощенной дозы 70-76 Гр, что в 70-80 % случаев сопровождается развитием лучевых осложнений в виде постлучевых циститов, ректитов, нарушений гемопоэза, формирования микроцистисов. Данные постлучевые осложнения снижают качество жизни, удлиняют сроки временной нетрудоспособности или сопровождаются инвалидизацией пациентов [7-9].

Лучевые повреждения мочевого пузыря и прямой кишки, несмотря на схожие патогенетические механизмы развития, отличаются большим клиническим разнообразием. Поэтому при выборе лечебной тактики необходим индивидуальный подход к каждому пациенту. В лечении осложнений ЛТ в зависимости от потребности могут быть применены препараты противовоспалительного действия; средства, улучшающие тканевую микроциркуляцию; препараты, стимулирующие иммунитет; антибиотики широкого спектра действия; препараты, влияющие на гемостатические свойства крови; средства, уменьшающие императивные позывы к мочеиспусканию и купирующие болевой синдром. Кроме того, современная научная литература располагает достаточным количеством работ, посвященных исследованиям эффективности иммуномодуляторов, способствующих скорейшему заживлению лучевых повреждений независимо от их локализации [7,10-12].

В аспекте полноценного восстановления эпителия мочевого пузыря представляется перспективным применение веществ, стимулирующих регенерацию тканей. Одним из таких препаратов является дезоксирибонуклеат натрия, выпускаемый под торговой маркой «Деринат» (ООО «ФармПак», Россия).

Его высокая регенераторная активность ранее была показана в хирургической и гинекологической практике [13-15]. Учитывая цитопротективный и регенераторный эффект дезоксирибонуклеата натрия при его системном применении как иммунорепаранта, так и агониста толл-подобных рецепторов 9 (TLR9, CD289) [16], считаем обоснованным его использование для восстановления тканей мочевого пузыря, поврежденных радиоволновой эксцизией. Кроме того, установлено, что препарат снижает чувствительность здоровых клеток к повреждающему действию химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии [16,17].

Целью нашего исследования явилась разработка мероприятий по снижению частоты и выраженности ранних лучевых реакций у больных РПЖ в процессе радиотерапии.

Материал и методы

В исследование включено 88 больных РПЖ в возрасте 52-70 лет (средний возраст 63,16±4,75 года), получавших радиотерапию на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского». Все пациенты методом случайной выборки были разделены на три группы.

В I группу (n=28) вошли пациенты, пролеченные в конвенциональном режиме облучения. I этап: облучение простаты и внутритазовых лимфатических узлов с двух противоположных полей или бокс-методикой разовая доза (РД) - 2 Гр до суммарной дозы (СД) - 46-50 Гр; II этап: локально на предстательную железу и семенные пузырьки в режиме ротации под углом 280° – РД - 2 Гр до СД - 68-70 Гр.

Группу II (n=30) составили пациенты, получавшие лечение в конформном режиме. I этап: методами 3D-CRT и IGRT - облучение простаты, семенных пузырьков и внутритазовых лимфатических узлов до СД-46-50 Гр; II этап: облучение предстательной железы и семенных пузырьков до СД - 66-68 Гр; III этап: локальное облучение простаты до СД 72-76 Гр.

Группу III (n=30) составили больные РПЖ, пролеченные методом 3D-CRT с использованием радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия (Дерината) - по 5 мг внутримышечно через день, 3 курса по 10 инъекций.

Конформную ДЛТ проводили на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) Unique, TrueBeam, конвенциональную - на γ -установках Рокус-АМ, TERABALT.

Группы были сопоставимы по демографическим и основным клинико-морфологическим характеристикам (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных раком предстательной железы зависимости от степени выраженности лучевых реакций после проведения радикального курса лучевой терапии (%)

| Степень выраженности лучевых реакций | I группа (n=28) | II группа (n=30) | III группа (n=30) | Статистическое различие, p |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|----------------------------|
| 0 | 0,0 | 0,0 | 16,7* / ** | <0,01 |
| I | 32,1 | 52,9 | 66,6 | <0,05 |
| II | 60,7 | 47,1* | 16,7* / ** | <0,05 |
| III | 7,2 | 0* | 0* | <0,01 |

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями 1 группы; ** – статистически значимые различия с показателями 2 группы.

Критериями оценки служили частота и степень выраженности лучевых реакций (критерии RTOG) [18], уровень лейкоцитов периферической крови, степень тяжести нарушения мочеиспускания (шкала IPSS) [19] и показатели клеточного осадка мочи.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0. Использовали методы описательной статистики и сравнительного анализа. В случае нормального распределения данных вычисляли среднее значение (M) и среднее квадратичное отклонение (SD), при распределении отличным от нормального - медиану (Me) и 10-й и 90-й перцентили (C_{10} - C_{90}). Значимость статистических различий между исследуемыми группами оценивали с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона и метода Фридмана. При сопоставлении двух выборок по частоте встречаемости признака использовали метод углового преобразования Фишера. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота ранних лучевых реакций в I группе составила 93,3 %, во II группе - 56,6 %, в III - 42,8 %, то есть в группах конформного облучения была ниже в сравнении с конвенциональным режимом ($p < 0,05$).

После курса ДЛТ 32,1 % пациентов I группы имели первую степень выраженности лучевых реакций по RTOG, 60,7 % - вторую, 7,2 % - третью. У пациентов II группы первая степень лучевых реакций встречалась у 52,9 % больных, вторая в 47,1 % случаев, третья - отсутствовала. Среди пациентов группы III в 16,7 % случаев зафиксировано ареактивное течение, в 66,6 % - первая степень, в 16,7 % - вторая, третья - не выявлена. Таким образом, в III группе (3D-CRT + Деринат) значительно реже встречались умеренно выраженные и тяжелые лучевые реакции ($p < 0,05$), чаще

отмечалось неосложненное течение ($p < 0,01$) в сравнении с группой традиционной γ -терапии (I группа), а также зарегистрирована меньшая частота лучевых реакций второй и третьей степени ($p < 0,01$) в сравнении со II группой (3D-CRT).

Лейкопения является одним из основных проявлений гематологической токсичности при проведении лучевой и лекарственной терапии в онкологии [7, 20]. При исходно сопоставимом уровне лейкоцитов периферической крови у больных анализируемых групп, после проведения ЛТ, максимальный уровень лейкоцитов отмечали в III группе (табл. 2), что позволяет говорить об иммуномодулирующем и цитопротективном свойстве дезоксирибонуклеата натрия [11, 15].

Таблица 2

Уровень лейкоцитов периферической крови до и после проведения радиотерапии у больных сравниваемых групп, (10^9 /л)

| Временной интервал | Группы | | | Значимость различий, p |
|---|----------------|-----------------|---------------|------------------------|
| | I (n=28) | II (n=30) | III (n=30) | |
| Уровень лейкоцитов до проведения ДЛТ, M \pm SD | 6,3 \pm 1,6 | 6,1 \pm 1,3 | 6,3 \pm 1,5 | >0,05 |
| Уровень лейкоцитов после проведения ДЛТ, M \pm SD | 3,2 \pm 1,1* | 4,1 \pm 1,02* | 4,8 \pm 1,2 | <0,05 |

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями III группы.

Постлучевой цистит - наиболее часто встречающаяся ранняя лучевая реакция в ходе радиотерапии у больных раком предстательной железы [9, 11, 12]. В ходе сравнительного анализа тяжести нарушений мочеиспускания у больных РПЖ после окончания радиотерапии выявлено преимущество конформной ЛТ в сочетании с дезоксирибонуклеатом натрия (табл. 3).

Таблица 3

Оценка степени выраженности нарушений мочеиспускания у больных РПЖ после проведения курса конформной лучевой терапии (%)

| Степень тяжести нарушений мочеиспускания | II группа (n=30) | III группа (n=30) | Значимость различий, p |
|--|------------------|-------------------|------------------------|
| Незначительная (0-7 баллов по IPSS) | 10,0 | 33,3* | <0,05 |
| Умеренная (8-19 баллов по IPSS) | 46,6 | 40,0 | >0,05 |
| Тяжелая (20-35 баллов по IPSS) | 43,4 | 26,7* | <0,05 |

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями II группы.

Так, в данной группе частота тяжелых форм нарушения мочеиспускания встречалась в 1,5 раза реже на фоне трехразового увеличения количества случаев незначительных дизурических расстройств в сравнении с больными II группы, получавшими только конформную ДЛТ. В связи с тем, что частота лучевых реакций в I группе приближалась к 100 %, показатель IPSS в данной группе не оценивался.

Изучение клеточного осадка мочи у пациентов исследуемых групп показало преимущество использования конвенционального режима ЛТ в сочетании с радиопротектором, что подтверждается наименьшим уровнем белка, а также лейкоцитов, эритроцитов и клеток плоского эпителия в микроскопическом осадке мочи после проведения лечения (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика осадка мочи после проведения лучевой терапии у больных РПЖ (Me [C₁₀ - C₉₀])

| Показатель | I группа (n=28) | II группа (n=30) | III группа (n=30) | Значимость различий, p |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| Эритроциты, кл/мкл | 9,6 [6,2 - 24,8] * | 4,3 [0,0 - 23,6] * | 0,6 [0,0 - 5,4] | <0,05 |
| Лейкоциты, кл/мкл | 12,5 [8,8 - 42,0] * | 4,5 [1,6 - 34,0] * | 1,9 [0,1 - 15,9] | <0,05 |
| Клетки плоского эпителия, кл/мкл | 4,8 [2,4 - 8,6] * | 2,8 [0,0 - 7,2] * | 0,8 [0,0 - 3,2] | <0,05 |
| Белок, мг/дл | 20,0 [10,0 - 30,0] * | 0,0 [0,0 - 50,0] * | 0 [0,0 - 0,0] | <0,05 |

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями III группы.

Молекула используемого радиопротектора содержит в своем составе олигонуклеотиды, в 50 % случаев оканчивающиеся неметилованными CpG-мотивами, которые являются специфическими лигандами TLR9. TLR9 имеют внутриклеточную, точнее эндосомальную локализацию и экспрессируются моноцитами (макрофагами), нейтрофилами, плазматоидными дендритными клетками и В-лимфоцитами. Макрофаги считаются одними из наиболее важных эффекторных клеток, участвующих в ответе на патологические агенты, после заражения или альтерации ткани, инициации процесса воспаления и заживления ран [21, 22]. Стимулятором макрофагов, безусловно, могут быть продукты повреждения эпителия мочевого пузыря в результате ЛТ. Резидентные макрофаги выделяют провоспалительные или противовоспалительные цитокины. Это зависит от того, какими факторами происходит стимуляция их рецепторов TLR9, инфекционными агентами или

клеточным детритом. При этом, наиболее активированными оказываются именно резидентные макрофаги в очаге альтерации. Именно у макрофагов отмечается наибольшая экспрессия TLR9, и они становятся наиболее чувствительными к стимуляции препаратами агонистами, в частности дезоксирибонуклеинатом натрия (Деринатом). Регенерация эпителиальной ткани мочевого пузыря сопровождается выходом из просвета сосудов в межклеточное пространство фибриногена и синтезом фибрина, формирующего структуру для пролиферации клеток. Применение агонистов способствует TLR9-зависимому накоплению макрофагов на участках повреждения тканей, стимуляции синтеза фактора роста эндотелиоцитов (VEGF) в зоне альтерации, ускорению ангиогенеза и закрытию дефекта эпителия [13, 21, 23], что объясняет полученные изменения осадка мочи.

Заключение

Таким образом, конформная лучевая терапия РПЖ в сравнении с конвенциональной обеспечивает снижение количества лучевых реакций в 1,6 раза. Использование конформной ДЛТ в сочетании с внутримышечным введением радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия приводит к снижению выраженности лучевых реакций 2 и 3 степени, появлению случаев неосложненного течения по RTOG, сопровождается минимальным воздействием на гемопоэз и минимизирует воспалительные изменения в уротелии. Полученные данные позволяют рекомендовать сочетание конформной ДЛТ с внутримышечным введением радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия в качестве наиболее оптимального подхода, позволяющего снизить частоту и выраженность ранних лучевых реакций у больных РПЖ, получающих радиотерапию.

Литература/ References

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Accessed February 10, 2018. [http:// globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx)
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России); 2017. 250 с. [Caprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI named after PA Herzen (branch of FGBU NIIRC of the Ministry of Health of Russia); 2017. 250p. (In Russian)]

3. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России); 2016. 236 с. [Caprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2015. Moscow: MNI OI named after PA Herzen (branch of FGBU NIIRC of the Ministry of Health of Russia); 2016. 236p. (In Russian)]
4. Аляев ЮГ, Глыбочко ПВ, Пушкарь ДЮ, ред. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с. [Alyayev YuG, Glybochko PV, Pushkar DYU, editors. Urology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (In Russian)]
5. Рак предстательной железы. Рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2011. Ссылка активна на 10.02.2018 [Prostate cancer. Recommendations of the European Association of Urology, 2011. Accessed February 10, 2018. (In Russian)] http://uroweb.org/pdf_upload/iblock/ef1/tfzuad%20fzgjvwifnrmxthdnvokrjseuyxy%20szbyyhhueqzr.pdf
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. М.: Ассоциация онкологов России, 2014. Ссылка активна на 10.02.2018 [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of prostate cancer. Moscow: Association of Russian Oncologists, 2014. Accessed February 10, 2018. (In Russian)] <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/39vz-rek.pdf>
7. Цыб АФ, Мардынский ЮС. Терапевтическая радиология. М.: ООО «МК»; 2010. 552 с. [Tsyb AF, Mardinsky US. Therapeutic Radiology. Moscow: ООО МК; 2010. 552 p. (In Russian)]
8. Гуменецкая ЮВ, Мардынский ЮС, Карякин ОБ, Гулидов ИА, Бирюков ВА. Опыт конформной лучевой терапии с эскалацией суммарной очаговой дозы при гормонолучевом лечении рака предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2015;(1):57-61. [Gumenetskaya SE, Mardinsky US, Karyakin OB, Gulidov IA, Biryukov VA. Experience of conformal radiotherapy with escalation of the total focal dose for hormone-treated treatment of prostate cancer. *Problems in Oncology*. 2015;(1):57-61. (In Russian)]
9. Сычева ИВ, Пасов ВВ. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). *Радиация и риск*. 2014;23(4):1-17. [Sychev IV, Pasov VV. Radiation damage of the pelvic organs after treatment of early stages of prostate cancer (literature review). *Radiation and Risk*. 2014;23(4):1-17. (In Russian)]
10. Атауллаханов РИ, Пичугин АВ, Пасов ВВ, Курпешева АК. Иммуноterapia при поздних лучевых повреждениях прямой кишки. М.: ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 2012. 17 с. [Ataul-lahanov RI, Pichugin AV, Pasov VV, Kurpesheva AK. Immunotherapy for late radiation damage to the rectum. Moscow: FGBU "SSC Institute of Immunology" FMBA of Russia; 2012. 17 p. (In Russian)]
11. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии. В кн. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 962-90. [Complications and damage to organs and tissues during radiation therapy. In. Fundamentals of radiation diagnosis and therapy: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 962-90. (In Russian)]
12. Сычева ИВ, Пасов ВВ, Курпешева АК. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, формировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;(5): 57-60. [Sycheva IV, Pasov VV, Kurpesheva AK. Conservative methods of treatment of local radiation injuries formed as a result of combined radiotherapy and brachytherapy of prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;(5):57-60. (In Russian)]
13. Минаев НН, Иванова МН, Бугримов ДЮ, Климович АА. Клиническая эффективность агониста толл-подобного рецептора 9 при репарации после петлевой электроэксцизии шейки матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):101-12. [Minaev NN, Ivanova MN, Bugrimov DYU, Klimovich AA. Clinical efficacy of a Tolle-like receptor 9 agonist after repair after loop electroexcision of the cervix. *Journal of Obstetrics and Woman Diseases*. 2016;65(5):101-12. (In Russian)]

14. Филатов ОЮ, Кашаева ОВ, Бугримов ДЮ, Климович АА. Морфологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский иммунологический журнал*. 2013;65(4):385-90. [Filatov OYu, Kashaeva OV, Bugrimov DYu, Klimovich AA. Morphological principles of immunological action of eukaryotic DNA. *Russian Journal of Immunology*. 2013;7(4):385-90. (In Russian)]

15. Кулаев МТ, Альмяшев АЗ, Мельцаев ГГ, Щукин СА. Наружное применение дерината в лечении лучевых язв и злокачественных опухолей видимых локализаций. *Креативная хирургия и онкология*. 2009;(1):35-39. [Kulayev MT, Almyashev AZ, Meltsayev GG, Shchukin SA. External application of Derinat in the treatment of radiation ulcers and malignant tumors of visible localizations. *Creative Surgery and Oncology*. 2009;(1):35-39. (In Russian)]

16. Каплина ЭН. Деринат-отечественный природный иммуномодулятор. *Успехи современного естествознания*. 2003;(5):63-64. [Kaplina EN. Derinat is a domestic natural immunomodulator. *Advances in Current Natural Science*. 2003;(5):63-64. (In Russian)]

17. Бойко АВ, Дунаева ЕА, Демидова ЛВ, Коробкова АЮ, Дубовецкая ОБ, Мельникова ВЮ. Профилактика и лечение ранних лучевых осложнений гидрогелевым материалом с деринатом у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(6):5-11. [Boyko AV, Dunaeva EA, Demidova LV, Korobkova AY, Dubovetskaya OB, Melnikova VY. Prophylaxis and treatment of early radiation complications with hydrogel material with derinate in patients with malignant neoplasms of female genital organs. P.A. *Herzen Journal of Oncology*. 2016; 5(6): 5-11. (In Russian)] DOI: 10.17116/onkolog2016565-11.

18. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*. 1995;(31):1341-1346.

19. International Prostate Symptom Score (I-PSS). Accessed February 10, 2018. <http://urospect.com/uro/Forms/ipss.pdf> (cited 2017 Aug 24).

20. Зинченко СВ. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2014;1:57-64. [Zinchenko SV. Immunomodulators in complex therapy of cancer patients (literature review). *Oncology Bulletin of The Volga Region*. 2014;(1):57-64. (In Russian)]

21. Vollmer J, Weeratna RD, Jurk M, Samulowitz U, McCluskie MJ, Payette P, Davis HL, Schetter C, Krieg AM. Oligodeoxynucleotides lacking CpG dinucleotides mediate Toll-like receptor 9 dependent T helper type 2 biased immune stimulation. *The Journal of Immunology*. 2004;113(2): 212-23.

22. Sánchez-Reyes K, Bravo-Cuellar A, Hernández-Flores G, Lerma-Díaz JM, Jave-Suárez LF, Gómez-Lomelí P, De Celis R, Aguilar-Lemarroy A, Domínguez-Rodríguez JR, Ortiz-Lazareno PC. Cervical cancer cell supernatants induce a phenotypic switch from u937-derived macrophage-activated m1 state into m2-like suppressor phenotype with change in toll-like receptor profiles. *Biomed Reserch International*. 2014; 2014:11 p.

23. Starodubova ES, Isagulians MG, Karpov VL. Regulation of Immunogen Processing: Signal Sequences and Their Application for the New Generation of DNA-Vaccines. *Acta Nature*. 2010; 2(1): 53-60.

Сведения об авторах

Зукوف Руслан Александрович, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2224026; email: zukov.ra@krasgmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Козина Юлия Валерьевна, зав. радиотерапевтическим отделением №3, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, адрес: Российская Федерация, 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; тел. +7(391)2224001; email: yulya_6ik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8155-7668>

Козин Валерий Александрович, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2224026; email: val.kozin@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0416-6804>

Слепов Евгений Владимирович, к.б.н., зав. отделом молекулярных и прогностических систем, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, адрес: Российская Федерация, 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; тел. +7(391)2224001; email: slepov99@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3787-3126>

Author information

Ruslan A. Zukov, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenyetskiy Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2224026; e-mail: zukov.ra@krasgmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Yuliya V. Kozina, the Head of the Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy, Address: 16, the 1st Smolenskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660133; Phone: +7(391)2224001; e-mail: yulya_6ik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8155-7668>

Valeriy A. Kozin, Assistant, Professor V. F. Voino-Yasenyetskiy Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2224026; e-mail: val.kozin@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0416-6804>

Evgeniy V. Slepov, Cand.Biol.Sci., the Head of the Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy; Address: 16, the 1st Smolenskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660133; Phone: +7(391)2224001; e-mail: slepov99@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3787-3126>

Поступила 30.08.2017 г.
Принята к печати 13.02.2018 г.