

*О.В. Корытов¹, С.Д. Иванов², Л.И. Корытова¹, А.Л. Семенов², Г.В. Точильников²,
И.Н. Васильева², В.Г. Беспалов², А.Р. Ахтемзянов¹*

Экспериментальная терапия кроликов с лучевым циститом

¹ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

На новой модели индукции лучевого цистита (ЛЦ) у кроликов оценивали эффективность лечения животных при внутрипузырном введении биодegradуемого лекарственного средства — геля, содержащего соли альгиновой и гиалуроновой кислот, а также диоксидин и лидокаин (АГДЛ). Работа была проведена на самках кроликов породы «Шиншилла». Фракционное облучение мочевого пузыря кроликов осуществляли на линейном ускорителе фотонов: разовая доза за фракцию составляла 6 Гр, которая подводилась ежедневно в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 30 Гр. В результате облучения мочевого пузыря у животных развивался ЛЦ. Гель АГДЛ вводили внутрипузырно с помощью специального катетера в дозе 2500 мг/кг массы тела 3 раза в день ежедневно, начиная с 1 месяца после облучения, в течение 2 месяцев. Препарат оказывал выраженное лечебное действие на кроликов с ЛЦ — снижались величины клинических и лабораторных показателей цистита в моче и крови, происходила регрессия морфологических проявлений воспаления слизистой оболочки мочевого пузыря.

Ключевые слова: мочевого пузырь, лучевой цистит, гель АГДЛ, внутрипузырное введение

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования малого таза составляют в совокупности более 25%, и примерно четвертая часть таких больных нуждается в лучевой терапии в дозах от 70 до 100 Гр, что приводит к возникновению лучевого цистита (ЛЦ) [4, 6, 8, 12-14]. Такое осложнение является одним из самых частых при проведении радиологами лечения больных злокачественными новообразованиями предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки, шейки матки, при этом частота ЛЦ по данным разных авторов составляет от 20 до 80%. В случае проведения лучевой терапии пациентам в суммарных дозах до 30 Гр не наблюдалось уродинамических изменений, тогда как при более высоких суммар-

ных очаговых дозах развивалось недержание мочи, гематурия, которая могла длиться до четырнадцати лет после лучевой терапии.

В клинике ЛЦ у пациентов развивается обычно через 3-6 недель после облучения малого таза и представляет собой тяжелое воспалительное состояние мочевого пузыря, которое состоит из трех фаз. Первоначальный острый воспалительный ответ обычно длится несколько недель после лучевой терапии. За этой фазой следует бессимптомная фаза, которая может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Третья — необратимая хроническая фаза проявляется рядом клинических симптомов воспалительного процесса мочевого пузыря, у которых нет стандартного течения [16, 18]. Средняя длительность ЛЦ составляет 31,8 мес. после лучевой терапии; поздние реакции мочевого пузыря могут появляться спустя годы после облучения [13].

Лечение больных ЛЦ представляет значительные трудности в связи с наличием глубоких деструктивных изменений в стенке мочевого пузыря, которые обусловлены склерозом сосудов, атрофией нервных окончаний, значительным угнетением репаративных и регенераторных способностей тканей, присоединением вторичной инфекции, снижением общей сопротивляемости организма. Методы консервативного лечения, которые являются доминирующими, не всегда эффективны и не позволяют добиться полного выздоровления [6, 8]. В лечении пациентов с ЛЦ применяют системную, в том числе пероральную терапию, внутрипузырное введение препаратов, интервенционно-радиологические вмешательства, хирургические меры. Вследствие отсутствия рандомизированных исследований, рекомендации по лечению больных ЛЦ делать сложно. Большинство пациентов лечатся симптоматически или разнопланово.

Ограниченные успехи современных видов лечения больных ЛЦ обусловлены отчасти отсутствием соответствующих доклинических моделей, которые адекватно имитируют заболевание человека. В настоящее время стандартных моделей лучевого цистита не существует. В мировой литературе имеются единичные публикации по

моделированию ЛЦ у лабораторных животных: мышей, крыс или кроликов [5, 6, 10, 11, 12, 17, 25]. При этом выявлены различия в системах подведения радиации к мишени, в дозах облучения, а также распределении дозы в телах мелких лабораторных животных, использованных в этих различных по существу исследованиях, что, как показали результаты, не всегда было адекватно патологическому процессу, происходящему у людей [16]. Для индукции лучевого цистита у животных используется однократное или фракционное ионизирующее облучение зоны мочевого пузыря в дозах от 20 до 40 Гр [10, 11, 24, 25]. В работе M. Kohler et al. [11] для индукции ЛЦ у кроликов облучали или весь мочевой пузырь, или только краниальную или каудальную его части; качестве источника ионизирующей радиации было применено локальное воздействие рентгеновским излучением в дозах 33, 36 или 39 Гр; через 3-4 мес. после облучения у животных были выявлены гистологические признаки ЛЦ. Вместе с тем следует заметить, что в настоящее время рентгеновское излучение в лечении больных злокачественными новообразованиями опухолей малого таза не используется.

Задачей настоящей работы явилась оценка эффективности лечения ЛЦ на новой модели у кроликов путём внутривезикулярного введения биодеградируемого лекарственного средства в виде геля на основе природных полимеров, включающего соли альгиновой и гиалуроновой кислот, а также анестетика — лидокаина и антибактериального препарата — диоксида.

Материалы и методы

Работа проведена на 18 кроликах самках породы «Шиншилла» из Федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Кролики с начальной массой тела 1,75 — 2,25 кг содержались в специальных клетках и вольерах по 1 особи в клетке. Животные ежедневно получали стандартный полнорационный брикетированный комбикорм производства компании «Лабрасторкорм» (Москва, Россия). Корм и водопроводную воду в качестве питьевой кролики получали без ограничений. Все манипуляции с животным проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принята в Страсбурге 18.03.1986 и подтверждена 15.06.2006) и по правилам ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

В каждую группу подопытных животных в 3-х сериях было набрано по 6 самок. Перед облучением кроликов наркотизировали путем в/б введения 0,2 — 0,3 мл раствора, включающего медетомедин и телитамин-золазепам. Облучение проводили на линейном ускорителе фотонов с энергией квантов 6 МэВ «Elekta Precise» (фирмы «Elekta» Швеция) [Корытов и соавт., 2018]. Для определения местоположения мишени предварительно была

проведена компьютерная томография тела животного с контрастированием. Поле облучения (40 x 40 мм²) было определено коллиматором с наведением его на центр мочевого пузыря. Разовая доза за фракцию составляла 6 Гр, которая подводилась ежедневно в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 30 Гр. В контрольной группе кроликов не подвергали ионизирующему облучению; эти животные получали аналогичный наркоз, в дальнейшем у них проводились анализы по тем же протоколам, что и в группах облученных особей.

В качестве испытуемого препарата использовали биодеградируемое лекарственное средство (гель АГДЛ) производства ООО «Колетекс», Москва, на основе природных полимеров [1]. Оно представляет собой альгинатно-гиалуронатную систему, компонентами которой являются также антисептик диоксидин и анестетик лидокаин. Качественный и количественный состав лекарственного средства в 100 г: активные вещества — натриевая соль альгиновой кислоты 2,0 г и гиалуроновой кислоты 1,0 г; вспомогательные вещества — лидокаин гидрохлорид — 2,0 г, диоксидин — 0,9 г. Лекарственная форма — гель, предназначенный для внутривезикулярного введения.

Через 1 мес. после облучения кролики рандомизировались (группа 2). Затем в подопытных группах животных (группы 4 и 6) вводили внутривезикулярно с помощью катетера гель АГДЛ в дозе — 2500 мг/кг массы тела в день (объем геля для кролика массой тела 2 кг составлял 5 мл) 3 раза в неделю в течение 2-х месяцев. В контрольно облученных группах (группы 3 и 5) животным вводили внутривезикулярно с помощью специального катетера физиологический раствор по 5 мл на кролика массой тела 2 кг в течение 2 мес. 3 раза в неделю.

В течение 3 мес. эксперимента кроликов всех групп взвешивали 1 раз в неделю с помощью электронных весов фирмы «ОКАУС» (США). 1 раз в неделю у кроликов измеряли ректальную температуру с помощью медицинского электротермометра ТПЭМ-1 (Россия). Перед началом эксперимента и затем 1 раз в месяц у всех кроликов брали кровь из ушной вены и проводили общий анализ на ветеринарном мочевом анализаторе «URITEKTC-151» (TecoDiagnostics, USA). Перед началом эксперимента и затем 1 раз в месяц у всех кроликов брали кровь из ушной вены и проводили клинический анализ крови на ветеринарном гематологическом анализаторе «Mindray BC-2800Vet» (Mindray, China). Через 2 мес. лечения гелем АГДЛ или внутривезикулярного введения физиологического раствора (в контрольных группах) кролики всех групп забивались передозировкой паров хлороформа и подвергались полной аутопсии. Проводилась оценка макроскопического состояния мочевого пузыря, его слизистой оболочки. Затем мочевой пузырь каждого кролика подвергался стандартной гистологической обработке и морфологическому анализу. Окраску препаратов проводили с использованием гематоксилин-К (Карацци) (БиоВитрум, Россия) и водно-спиртового раствора еозина (БиоВитрум, Россия). Окрашенные срезы фиксировали с помощью синтетической среды БиоМаунт (BioOpticaMilano, Италия). Морфологические исследования препаратов осуществляли с помощью световой микроскопии (микроскоп «ORTHOPLAN», Германия).

Оценка эффективности лечения животных с ЛЦ была проведена на основании вышеперечисленных цитологических и биохимических показателей мочи и крови, измеренных через 1 и 2 мес. после начала проведения терапии, а также в соответствии с морфологическими изменениями ткани облученного мочевого пузыря.

Статистическую обработку данных производили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку

среднего (m). Для статистического анализа использовали *t*-критерий Стьюдента и *U*-непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. За значимый уровень принимали $p < 0,05$.

Результаты

Клинические и лабораторные показатели у подопытных кроликов представлены в таблице (табл. 1). Как можно видеть из полученных данных по сравнению с показателями группы необлученных кроликов (группа 1), у облученных животных (группа 2) выявлялось закисление мочи, повышение её плотности, увеличения в ней содержания числа лейкоцитов, а также появление белка и крови; в крови наблюдалась тенденция к увеличению абсолютного количества лейкоцитов и гранулоцитов; можно отметить также тенденцию к потере массы тела и к повышению ректальной температуры. Через 1 мес. после внутрипузырного введения физиологического раствора (группа 3) или внутрипузырного лечения гелем АГДЛ облученным кроликам (группа 4) измерявшиеся показатели достоверно не отличались от параметров у животных, определенных через мес. после облучения (группа 2), кроме снижения количества лейкоцитов в моче у кроликов, которым вводили АГДЛ. Через 2 мес. внутрипузырного лечения гелем АГДЛ (группа 6) у облученных кроликов было отмечено воз-

растание массы тела, а также снижение общего числа лейкоцитов и гранулоцитов крови в сравнении с животными, которым вводили физраствор и являвшимися облученным контролем (группа 5).

Такие показатели как уровни протеинурии и гематурии в результате их гетерогенности не позволили сделать достоверного заключения о практической значимости этих параметров в отношении развития ЛЦ и лечения контрольно облученных кроликов.

Результаты аутопсии в конце эксперимента показали, что у кроликов из групп необлученного контроля (группа 1) слизистая оболочка мочевого пузыря макроскопически была светло-розового цвета с легкой складчатой структурой без признаков воспалительных изменений, гиперплазии, атрофии (рис. 1, А). Практически у всех кроликов из контрольно облученных групп с введением физиологического раствора (группы 3 и 5) слизистая оболочка мочевого пузыря имела выраженные признаки воспаления: гиперемия, гиперплазия, полипы, участки атрофии (рис. 1, Б). Почти у всех кроликов из групп с лечением гелем АГДЛ в течение 2 мес. (группы 4 и 6) слизистая оболочка мочевого пузыря была близка к норме, у части кроликов сохранялись остаточные проявления воспаления в виде участков гиперемии и гиперплазии (рис. 1, В).

Таблица. Клинические и лабораторные показатели кроликов через 1 месяц после облучения и 2-х мес. лечения гелем АГДЛ

Группа кроликов (n — число животных)	Показатели в группах								
	Масса тела, г	Ректальная температура тела, °С	Удельная плотность мочи	pH мочи	Белок мочи, мг/дл	Кровь мочи, баллы	Лейкоциты мочи, баллы	Число лейкоцитов крови, × 10-9/л	Число гранулоцитов крови, × 10-9/л
1. Необлученный контроль (n=6)	3000 ± 250	38,2 ± 0,4	1,004 ± 0,002	8,2 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,1	11,55 ± 2,65	6,7 ± 2,1
2. Облученные кролики при рандомизации (n=12)	2806 ± 97	39,0 ± 0,3	1,018 # ± 0,006	6,1 # ± 0,6	34,0 ± 17,5	0,3 ± 0,2	0,8 # ± 0,1	16,22 ± 1,51	9,1 ± 1,06
3. Облученные кролики через 1 мес. введения физиологического раствора (n=6)	2867 ± 136	38,4 ± 0,6	1,011 ± 0,006	7,7 ± 0,7	26,0 ± 18,6	0,2 ± 0,2	0,5 ± 0,2	15,10 ± 1,48	7,1 ± 1,3
4. Облученные кролики через 1 мес. лечения гелем АГДЛ (n=6)	2817 ± 101	38,3 ± 0,5	1,011 ± 0,003	7,2 ± 0,6	6,0 ± 6,0	0,0 ± 0,0	0,3 * ± 0,1	16,05 ± 0,88	7,3 ± 0,64
5. Облученные кролики через 2 мес. введения физиологического раствора (n=6)	3300 ± 76	38,1 ± 0,7	1,009 ± 0,004	8,0 ± 0,4	30,0 ± 18,2	0,4 ± 0,4	0,5 ± 0,2	16,20 ± 3,04	6,0 ± 0,7
6. Облученные кролики через 2 мес. лечения гелем АГДЛ (n=6)	3892 & ± 124	38,2 ± 0,7	1,008 ± 0,005	7,6 ± 0,7	10,0 ± 5,5	0,1 ± 0,1	0,2* ± 0,1	7,97* & ± 1,73	3,48 * ± 1,01

Примечания: # — $p < 0,05$ по сравнению с группой кроликов необлученного контроля; * — $p < 0,05$ по сравнению с группой облученных кроликов при рандомизации; & — $p < 0,05$ по сравнению с группой облученных кроликов, которым вводили физиологический раствор

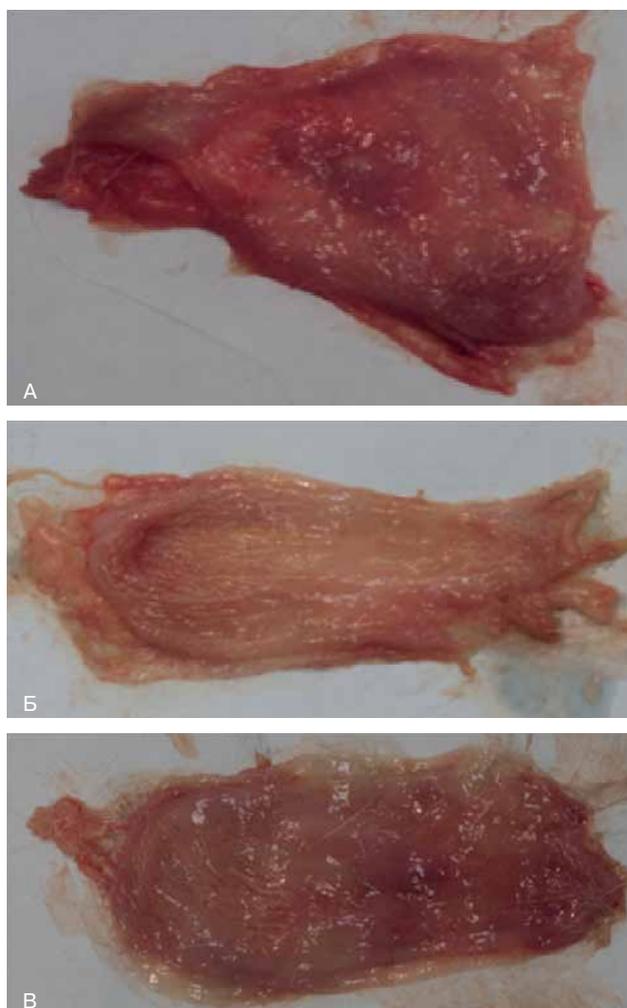


Рис. 1. Макроскопический вид слизистой оболочки мочевого пузыря у кролика.
 А — из группы необлученного контроля; Б — из контрольно облученной группы с введением физиологического раствора: выраженная гиперемия, выраженная гиперплазия, два полипа, участки атрофии; В — из группы с лечением гелем АГДЛ (в течение 2 мес.): сохраняются участки гиперемии и гиперплазии, часть слизистой имеет нормальный вид

При гистологическом исследовании у всех кроликов из групп необлученного контроля уротелий, подслизистый слой и слой гладких мышц были без патологических изменений (рис. 2, А), в контрольно облученных группах с введением физиологического раствора (группы 3 и 5) выявлены выраженные признаки лучевого цистита: гиперплазия уротелия, клеточная воспалительная инфильтрация и отек подслизистого слоя (рис. 2, Б), в группах с введением геля АГДЛ в течение 2 мес. (группы 4 и 6) наблюдали регрессию морфологических проявлений ЛТ: восстановление уротелиального слоя, уменьшение клеточной воспалительной инфильтрации и отека подслизистого слоя (рис. 2, В).

Таким образом, у облученных кроликов в контрольных группах с внутривезикулярным введением физиологического раствора на аутопсии и при гистологическом исследовании были выявлены выраженные макроскопические

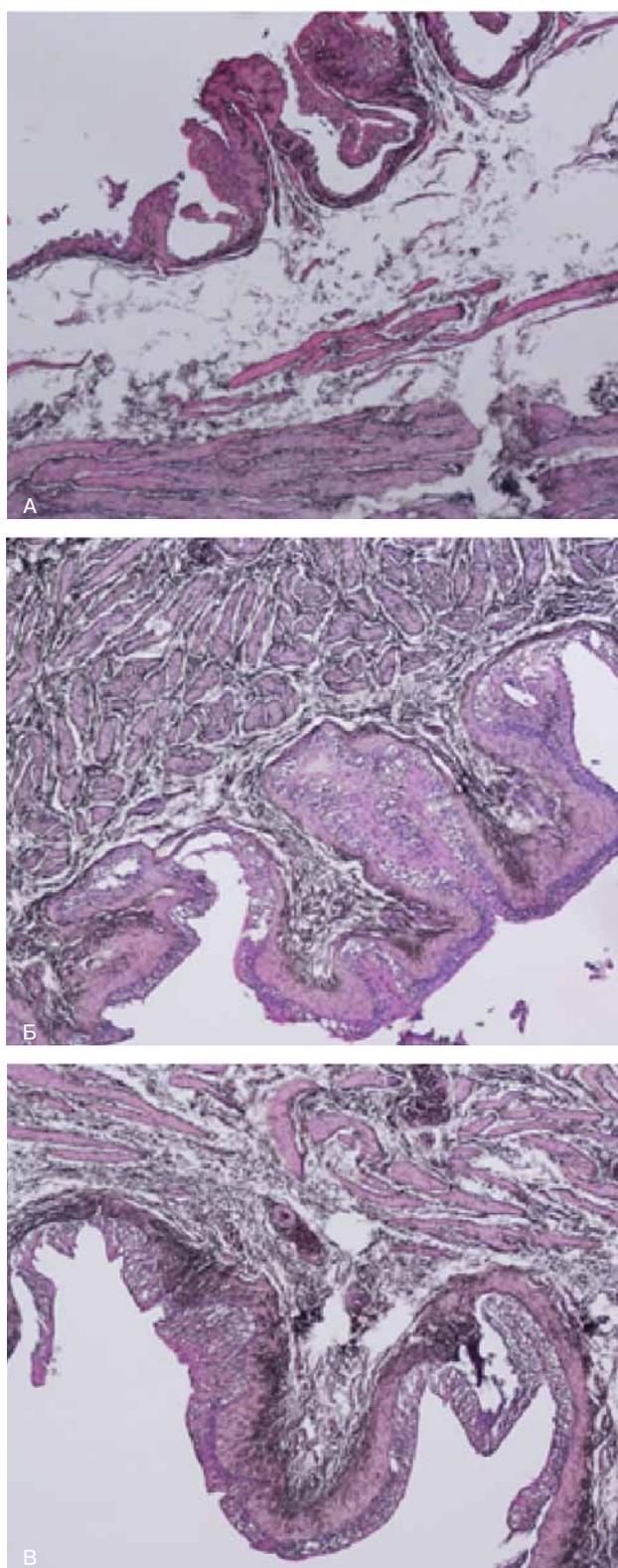


Рис. 2. Гистологическая микрофотография стенок мочевого пузыря кролика.
 А — из группы интактного контроля (уротелий, подслизистый слой и слой гладких мышц без патологических изменений), Б — подвергнутого облучению и получавшего внутривезикулярные инстилляции физиологического раствора (признаки лучевого цистита: гиперплазия уротелия, клеточная воспалительная инфильтрация и отек подслизистого слоя), В — подвергнутого облучению и прошедшего лечение внутривезикулярными инстилляциями гелем АГДЛ (восстановление уротелиального слоя, регрессия клеточной воспалительной инфильтрации и отека подслизистого слоя). Увеличение x 100. Окраска гематоксилин-эозином

и гистологические признаки ЛЦ, тогда как в группе облученных кроликов с лечением внутрипузырными инстилляциями гелем АГДЛ морфологические признаки ЛЦ были менее выражены или полностью отсутствовали. Гель АГДЛ при внутрипузырном введении в течение 2 мес. кроликам самкам, подвергнутых облучению мочевого пузыря, оказывал выраженное лечебное действие, приводя в первую очередь к снижению числа лейкоцитов в моче, а затем редуцировалось общее количество лейкоцитов и гранулоцитов в крови.

Обсуждение

ЛЦ является изнурительным состоянием, и если его не лечить на ранних стадиях, то он способен оказать существенное влияние на качество жизни пациента и может привести к тяжелым кровотечениям и даже смерти [24]. Современные методы лечения направлены, в основном, на прекращение кровоизлияний в мочевой пузырь, но ни один из них не способен облегчить другие урологические симптомы, связанные с циститом, такими как увеличения в моче числа лейкоцитов и концентрации белка, а также возрастания в крови лейкоцитов [3]. Существует настоятельная необходимость в углубленном исследовании с использованием доклинических моделей ЛЦ, чтобы лучше понять основу прогрессирования заболевания и протестировать новые методы терапии. Внутрипузырные введения препаратов позволяют доставлять лекарства с высокой активностью непосредственно в мочевой пузырь и могут обеспечить быстрое облегчение симптомов, высокую скорость реагирования, смягчение системных побочных эффектов, а также проведение процедуры амбулаторно. Показано, например, что еженедельные закапывания гиалуроната натрия в сочетании с облучением или брахитерапией позволяют снизить заболеваемость острыми ЛЦ [7, 9]. Такие процедуры, как правило, хорошо переносятся и способствуют предотвращению возникновения радиационно-индуцированного цистита. Показано также, что у больных ЛЦ при внутрипузырном лечении гиалуроновой кислотой ослаблялась тазовая боль и дизурия [23].

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы по индукции ЛЦ у кроликов, опубликованные ранее другими исследователями при использовании рентгеновского излучения [11]. Через 3 мес. после облучения у кроликов эти авторы идентифицировали гистологические изменения в мочевом пузыре, которые были охарактеризованы как воспалительные. Наблюдались они во

всех слоях стенки мочевого пузыря; дефекты эпителия включали атрофию, потерю эпителия и гиперплазию, эрозию и даже язвенные формирования. В настоящей работе мы также наблюдали в мочевом пузыре гиперплазию уротелия, клеточную воспалительную инфильтрацию, отек подслизистого слоя, и тенденцию возрастания в крови числа гранулоцитов, что, как известно, отражает наличие воспалительных процессов, происходящих в организме больного ЛЦ. Всё это свидетельствует об адекватности разработанной нами модели ЛЦ на кроликах, но уже с использованием в качестве повреждающего фактора фотонов — излучения современной радиотерапевтической установки, применяемой для лечения больных в клинке [2]. Вместе с тем, представляется возможность использования этой модели для изучения механизмов действия фармпрепаратов, которые способны повысить эффективность лучевой терапии путём предотвращения негативных последствий такого лечения в радиологической практике.

У больных ЛЦ ранее проводилась противовоспалительная, гемостатическая, обезболивающая, терапия с использованием гидрогелевых композиций на основе альгината натрия с диоксидином и лидокаином, системная антибактериальная терапия. У всех пациентов, за исключением больных, у которых сформировался везикоректальный свищ, наблюдалась положительная клиническая динамика, что подтверждалось данными цистоскопии [4].

В отношении примененных в настоящей работе компонентов фармпрепарата — геля АГДЛ можно отметить следующее:

- альгинат натрия представляет собой соль альгиновой кислоты — вязкого полисахарида, который извлекается из бурых водорослей или ламинарии японской; натрия альгинат ускоряет процесс заживления ран; соли альгиновой кислоты применяются в медицине, в частности, в связи со своими кровоостанавливающими свойствами — лечат кровоточащие раны; при местной аппликации они эффективно способствуют остановке кровотечений, устранению воспалительных реакций и ускорению процессов заживления;

- диоксидин — отечественный антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы хиноксалина;

- лидокаина гидрохлорид — местно анестезирующее лекарственное средство, предназначенное для проведения терминальной, инфльтрационной и проводниковой анестезии; по химической структуре лидокаин относится к производным ацетанилида; обладает выраженным местноанестезирующим действием.

В дополнение к вышеперечисленным в состав геля АГДЛ входит гиалуроновая кислота, которая состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Будучи компонентом всех тканей организма и весьма значимым элементом межклеточного матрикса, она является важной составляющей гликозаминогликанового уротелия мочевого пузыря и уретры. Этот уротелий, в свою очередь, защищает эпителий от раздражающих агентов [9]. К настоящему времени гиалуроновая кислота лицензирована для применения при интерстициальном цистите/болевым синдроме мочевого пузыря [6].

Таким образом, механизмы действия геля АГДЛ связаны с комплексом активностей компонентов, входящих в состав препарата в органе-мишени — гликозаминогликановом слое мочевого пузыря: анальгетическим, гемостатическим, репаративным. Компоненты геля АГДЛ способны проникать в уротелий и микроколонии патогенных бактерий (вызывающих воспаление), купировать болевой синдром и восстанавливать гликозаминогликановый слой мочевого пузыря, ускорять регенерацию слизистой мочевого пузыря [9, 20].

Вместе с тем в настоящей работе повышение эффективности лечения и снижение вероятности возникновения рецидивов, достигнутое за счет введения терапевтически активных препаратов в виде геля, было также обеспечено увеличением их адгезии к стенкам уротелия [1].

Заключение

Фракционное облучение мочевого пузыря самок кроликов на стандартном линейном ускорителе фотонов (разовая доза за фракцию 6 Гр, ежедневно в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 30 Гр) позволяет адекватно имитировать ЛЦ, развивающийся у онкологических больных при облучении малого таза в процессе лучевой терапии. По сравнению с описанными в литературе, разработанная модель позволяет сократить сроки облучения и более быстро индуцировать ЛЦ.

Биодеградируемое лекарственное средство (гель АГДЛ) на основе природных полимеров, включающее соли альгиновой и гиалуроновой кислот, лидокаин и диоксидин, при внутривезикулярном введении в течение 2-х мес. оказывает выраженное лечебное действие на самок кроликов с ЛЦ. Применение АГДЛ геля уменьшает негативные клинические и лабораторные показатели в моче и крови, отражающие развитие цистита, как осложнения при лучевой терапии, и вызывает регрессию морфологических проявлений воспаления слизистой оболочки мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина М.А., Олтаржевская Н.Д., Миркин Я.Б. и др. Способ лечения лучевого и интерстициального цистита. Пат. на изобретение. 2015; № 2557944 [Korovina M.A., Oltarzhenskaya ND, Mirkin Ya.B., Khlystova T.S. Method for the treatment of radiation and interstitial cystitis. Pat. for invention. 2015; No. 2557944 (In Russ.)].
2. Корытов О.В. Корытова Л.И., Беспалов В.Г. и др. Способ моделирования лучевого цистита. Пат. на изобретение. 2019; №2676431 [Korytov O.V., Korytova L.I., Bepalov V.G. et al. Method for modeling radiation cystitis. Pat. for invention. 2019; No. 2676431 (In Russ.)].
3. Миркин Я.Б., Хлыстова Т.С., Олтаржевская Н.Д. и др. Способ лечения цистита. Пат. на изобретение. 2014; № 2537031 [Mirkin Ya.B., Khlystova T.S., Oltarzhenskaya N.D. et al. Method for the treatment of cystitis. Pat. for invention. 2014; № 2537031 (In Russ.)].
4. Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, сформировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы. Сиб. онкол. журнал. 2012; 5 (53):57-60 [Sycheva I.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Conservative treatment of local radiation-induced injuries caused by combined brachitherapy and external radiation therapy for prostate cancer. Siberian Oncol. J. 2012.5(53): 57-60 (In Russ.)].
5. Alesawi A.M., El-Hakim A., Zorn K.C., Saad F. Radiation-induced hemorrhagic cystitis. Curr. Opin. Support. Palliat Care. 2014; 8: 235-240. doi: 10.1097 / SPC.000000000000073.
6. Browne C., Davis N. F., Mac Craith E. et al. A narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis. Adv. Urology. 2015; 2015: Article ID 346812. doi: 10.1155 / 2015/346812.
7. Delgado J.M., Samper P., Garrido J. Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis (Abstr.) Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:752.
8. Denton A.S., Clarke N.W., Maher E.J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002; 3: Article ID CD001773. doi: 10.1002 / 14651858.CD001773.
9. Gacci M., Saleh O., Giannesi C. et al. Bladder instillation therapy with hyaluronic acid and chondroitin sulfate improves symptoms of postradiation cystitis: Prospective pilot study. Clin Genitourin. Cancer. 2016; 14(5): 444-449. doi: 10.1016 / j.clgc.2016.01.016.
10. Jaal J., Dorr W. Radiation induced late damage to the barrier function of small blood vessels in mouse bladder. J. Urol. 2006; 176(6): 2696-2700. doi: 10.1016 / j.juro.2006.07.138.
11. Kohler M., Michael C., Zimmermann A. Histological changes after fractionated whole or partial irradiation of the rabbit urinary bladder. Acta Oncol. (Madr). 1995; 24: 199-204.
12. Lazzeri M. New horizons for GAG therapy in the management of urothelial damage. Urologia. 2015; 82(Suppl. 3):10-14. doi: 10.5301 / uro.5000146.
13. Mallick S., Madan R., Julka P.K. et al. Radiation induced cystitis and proctitis — prediction, assessment and management. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015; 16(14): 5589-5594. doi:10.7314 / apjcp.2015.16.14.5589.
14. Muhlstadt S., Mohammed N., Weigand K. et al. Radiogen bedingte Zystitis. Pathophysiologie und Therapie. Urologe A. 2017; 56: 301-305.

15. Pavlidakey P.G., MacLennan G.T. Radiation cystitis. *J. Urol.* 2009;182(3): 1172–1173. doi: 10.1016/j.juro.2009.06.034.
16. Rajagapathy B.R., Janicki J.J., Levanovich P. et al. Intravesical liposomal tacrolimus protects against radiation cystitis induced by 3-beam targeted bladder radiation. *J. Urol.* 2015; 194(2): 578-584. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.108.
17. Rapariz-Gonzalez M., Castro-Diaz D., Mejia-Rendon D. Evaluation of the impact of urinary symptoms on quality of life of patients with painful bladder syndrome/chronic pelvic pain and radiation cystitis: EURCIS study. *Acta Urologica Espanolas.* 2014; 38(4):224-231. doi: 10.1016/j.acuro.2013.09.016.
18. Samper O.P.M., Lopez C.C., Rodriguez A. et al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(12): 828-834. doi: 10.1007/s12094-009-0451-6.
19. Shao Y., Lu G.L., Shen Z.J. et al. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int.* 2012; 109(5): 691-694. doi: 10.1111 / j.1464-410X.2011.10550x.
20. Sommariva M.L., Sandri S.D., Geriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol. Nefrol.* 2010; 62(2): 145-150.
21. Zwaans B.M., Chancellor M.D., Lamb I.E. Modeling and treatment of radiation cystitis. *Urology.* 2016;88(1): 14-21. doi:10.1016/ j.urol.2015.11.001.
22. Zwaans B.M.M., Krueger S., Bartolone S.N. et al. Modeling of radiation-induced cystitis in mice. *Adv. Radiat. Oncology.* 2016; 1(4): 333-343. doi: 10.1016 / j.adro.2016.07.004.

*O.V. Korytov¹, S.D. Ivanov², L.I. Korytova¹,
A.L. Semenov², G.V. Tochilnikov², I.N. Vasilyeva²,
V.G. Beshpalov², A.R. Akhtemzyanov¹*

Experimental therapy for rabbits with radiation cystitis

*¹A.M. Granov «Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies»
²N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology,
St. Petersburg*

Using a new model of the induction of radiation cystitis (RC) in rabbits, the treatment effectiveness of animals with intravesical administration of a biodegradable drug — a gel containing salts of alginic and hyaluronic acids, as well as dioxidine and lidocaine (AHDL) was assessed. The work was performed on female rabbits of the “Chinchilla” breed. Fractional irradiation of the rabbit urinary bladder was carried out by a linear photon accelerator: a single dose per fraction was 6 Gy administered daily for 5 days to a total focal dose of 30 Gy. As a result of irradiation of the bladder, the animals developed RC. AHDL-gel was injected intravesically using a catheter at a dose of 2500 mg / kg of body weight 3 times a day weekly for 2 months, starting from 1 month after irradiation. The drug had a pronounced therapeutic effect on the rabbits with RC: the values of clinical and laboratory indicators of cystitis in urea and blood were reduced, it was observed regression of morphological manifestations of inflammation in the bladder mucosa.

Key words: bladder, radiation cystitis, AGDL gel, intravesical administration

Поступила в редакцию 14.09.2020 г.