

На правах рукописи

КАРАНДАШОВ

Василий Кириллович

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СПЕЙСЕРОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ
ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2026 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент **Новиков Роман Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор **Протошак Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:

Корытова Луиза Ибрагимовна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения (Санкт-Петербург)

Гулиев Бахман Гидаят оглы – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии (Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.033.01,

доктор медицинских наук, доцент

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Анализ работы онкологической службы Минздрава России за 2022 год показал, что распространённость рака предстательной железы (РПЖ) среди всех злокачественных новообразований по показателю «численность контингента больных на 100 тысяч населения» возросла с 93,6 (2012 г.) до 198,9 (2022 г.), то есть более чем в два раза (Каприн А.Д. и соавт., 2023). При этом в структуре первичной заболеваемости у мужчин РПЖ вышел на первое место, обогнав опухолевые поражения трахеи, бронхов и лёгкого.

По данным базы GLOBOCAN, разработанной международным агентством исследований рака совместно с ВОЗ, по состоянию на конец 2022 года среди 36 видов наиболее часто встречающихся злокачественных образований на территории 185 стран РПЖ занимает четвёртое место (7,3 %) в структуре глобальной смертности без учёта половой принадлежности после рака лёгких (12,4 %), молочной железы (11,6 %) и колоректального рака (9,6 %) (Gray F. et al., 2024). Таким образом, разработка эффективных и безопасных методов лечения больных РПЖ является чрезвычайно важной не только медицинской, но и социальной проблемой.

Лучевая терапия РПЖ прошла большой путь, превратившись в одну из наиболее высокотехнологичных областей современной медицины. Линейные ускорители электронов, представляющие основной вид радиотерапевтического оборудования во всех развитых странах мира, обладают высоким градиентом падения дозы, что делает этот тип дистанционного лучевого лечения более безопасным (Grzywacz V.P. et al., 2022). Однако, близкое прилегание предстательной железы к стенке прямой кишки, шейке мочевого пузыря и структурам, ответственным за эректильную функцию, не позволяет полностью исключить риски постлучевых осложнений.

Существует несколько способов снижения показателей радиационно-индуцированной токсичности со стороны прямой кишки: изменение режимов фракционирования дозы, применение различных радиомодификаторов и механическое увеличение расстояния между органами в зоне облучения (Новиков Р.В., Новиков С.Н., 2021; Brand D.H. et al., 2022; Li F. et al., 2025). В настоящее время накоплен достаточный мировой опыт использования различных методик по созданию временного дополнительного пространства между простатой и прямой кишкой. Среди них можно выделить три подхода: промежуточная имплантация парапростатических биодеградируемых спейсеров (ПБС), промежуточное введение биодеградируемых баллонов, а также смещение передней стенки кишки при помощи ретракторов (Sanei M. et al., 2021; Ghaffari H., Mehrabian A., 2022; Costa P. et al., 2024; Harvey M. et al., 2024). ПБС, представленные хорошо известными в смежных областях медицины биополимерами, обладают преимуществами, что сделало их своеобразным стандартом в сфере локальных радиопротективных подходов.

Эффективность промежуточной имплантации ПБС перед лучевым лечением РПЖ доказана целым рядом рандомизированных исследований (Mariados N.F. et al., 2013, 2015; Karsh L.I. et al., 2018; Folkert M.R. et al., 2021; Ogita M. et al., 2021; Björelund U. et al.,

2023;). Онкологические ассоциации США (NCCN 2024) и Великобритании (NICE 2023) рекомендуют применение спейсеров в рамках рутинной клинической практики.

Защитная роль ПБС не ограничивается исключительно снижением дозой нагрузки на стенку прямой кишки. Вторичный анализ результатов длительного наблюдения за пациентами, полученных в проспективных исследованиях, выявил положительное влияние имплантации спейсера на постлучевой статус эректильной функции (ЭФ) (Hamstra D.A. et al., 2018; Seymour Z.A. et al., 2023). Несмотря на доказанность этого феномена, нет чётких представлений относительно истинных причин снижения рисков радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД) после промежуточного введения биополимеров.

Имеются вполне оправданные надежды на уменьшение частоты вторично-индуцированных опухолей, в частности рака прямой кишки, у пациентов, перенесших облучение РПЖ после имплантации ПБС. Публикации, посвященные этому вопросу, отсутствуют, что связано с относительно небольшим (начиная с 2007 г.) сроком применения спейсеров, так как исследования, позволяющие подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, носят длительный и популяционный характер.

Таким образом, актуальность проблемы разработки отечественных радиотерапевтических биodeградируемых спейсеров и внедрение их в клиническую практику не вызывает сомнений.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день за рубежом применяются три ПБС: на основе полиэтиленгликоля (SpaceOAR) (США), на основе стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты (СГК) (Barrigel) (США) и биodeградируемый баллон (BioProtect) (Израиль). Ни одно из этих изделий официально не разрешено для использования в нашей стране. Кроме того, они имеют высокую стоимость, что существенно ограничивает перспективы их широкого применения.

В конце 2024 года в Российской Федерации было зарегистрировано первое изделие медицинского назначения — биodeградируемый спейсер BUFFLEX, представленный гидрогелем на основе полиакриламида с ионами серебра (www.bufflex.ru). Однако, полиакриламидным полимерам присущи свойства, ограничивающие их применение в качестве радиотерапевтических спейсеров. Сроки нахождения этого гидрогеля в тканях весьма существенны (несколько лет), что обусловлено отсутствием специфических ферментных систем, отвечающих за его биodeградацию. Кроме того, обширная и длительная история применения полиакриламида в других областях медицины (маммология, косметология) выявила неприемлемо высокий уровень токсических реакций и осложнений (Xiong C.A. et al., 2023).

Таким образом, проведение настоящего исследования вызвано необходимостью поиска биополимера отечественного производства, обладающего оптимальными для радиотерапевтического спейсера характеристиками, а также разработкой и апробацией методики его имплантации. Это позволит внедрить эффективную и относительно

простую технологию в практическую деятельность большинства онкологических лечебных учреждений России с целью улучшения результатов лечения РПЖ.

Цель исследования

Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы за счёт разработки и внедрения в клиническую практику процедуры имплантации парапростатического биodeградируемого спейсера отечественного производства.

Задачи исследования

1. Выбрать оптимальный полимер отечественного производства для применения в качестве парапростатического биodeградируемого спейсера.
2. Разработать безопасную методику промежуточной имплантации парапростатического биodeградируемого спейсера.
3. Оценить непосредственные результаты промежуточной имплантации отобранного полимера, включающие осложнения, характеристики формируемого дополнительного пространства между предстательной железой и стенкой прямой кишки, а также величины снижения радиационной нагрузки на последнюю.
4. Определить основной механизм снижения лучевой нагрузки на сосудистые эректильные критические органы, при промежуточной имплантации парапростатического биodeградируемого спейсера.

Научная новизна исследования

Впервые изучены четыре полимера различного биосинтетического происхождения отечественного производства относительно их возможного применения в качестве ПБС.

Проанализированы нежелательные явления, обусловленные химическим составом исследуемых биополимеров, а также осложнения, вызванные инвазивностью процедуры их имплантации.

Выполнен детальный анализ размерно-объёмных параметров пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, формируемого введением ПБС. Впервые в мировой литературе описан феномен постимплантационной коррективки *in vivo*.

Предложена методика снижения лучевой нагрузки на область прямой кишки за счёт промежуточной имплантации ПБС с коллагеном (патент № 2805644 от 23.11.2023 г.). Установлена величина снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки, достигнутая за счёт промежуточной имплантации отечественного ПБС. Доказана сопоставимость демонстрируемого дозиметрического выигрыша относительно результатов применения спейсеров другого химического состава в зарубежных исследованиях.

Исследованы предполагаемые причины положительного влияния имплантации ПБС на сохранность постлучевого статуса эректильной функции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, что 2,4 % СГК отечественного производства в наибольшей степени соответствует требованиям, предъявляемым к ПБС. Определён оптимальный объём ПБС на основе 2,4 % СГК, необходимый для эффективной процедуры.

Разработан оригинальный способ промежностной имплантации ПБС при помощи канюльной иглы (патент № 2836674 от 19.03.2025 г.). Доказана его эффективность и безопасность. Предложенная методика позволила существенно снизить риски осложнений манипуляции.

Выявлена средняя 30 % редукция дозы на область прямой кишки за счёт промежностной установки отечественного ПБС, однозначно обосновывающей целесообразность её проведения в клинике.

Определён основной механизм положительного влияния имплантации ПБС на постлучевой статус ЭФ. Достижение более благоприятного профиля радиационной нагрузки на область сосудистых эректильных критических органов (ЭрКО) за счёт смещения передней стенки прямой кишки даёт дополнительное основание использовать спейсеры у пациентов, живущих половой жизнью, до начала лучевого лечения и желающих сохранить её после.

Методология и методы исследования

Настоящая работа является проспективным исследованием, в рамках которого изучалась и апробировалась новая для отечественной онкологической практики методика промежностной имплантации ПБС. На первом этапе осуществлён выбор оптимального биополимера для дальнейшего применения в роли радиотерапевтического спейсера. Исходный отбор образцов для изучения в виде карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), нестабилизированной гиалуроновой кислоты (НГК), коллагена животного происхождения (КЖП) и СГК произведён, исходя из анализа опубликованного зарубежного опыта использования биodeградируемых полимеров в данном качестве. Оптимальные данные были получены при применении СГК. Второй этап работы включал оценку непосредственных результатов установки ПБС: осложнения, объёмные характеристики формируемого пространства и величина дозиметрического выигрыша на область передней стенки прямой кишки.

В финальной части на достаточном для такого рода исследований (20 наблюдений) осуществлено изучение вероятных механизмов положительного влияния ПБС на постлучевой статус ЭФ.

Личное участие автора в получении результатов

Соискателем осуществлено планирование исследования, а также разработан его дизайн. Самостоятельно осуществлял имплантацию и ассистировал при введении ПБС различного состава. Автором составлен обзор отечественной и зарубежной научно-практической литературы. Проведена оценка исходной и последующей медицинской документации. Организовано динамическое наблюдение и контрольное обследование

больных. Разработал форму отчёта о промежуточной установке ПБС, проводил комплексное обследование пациентов в рамках всего периода наблюдения в соответствии с разработанной диагностической картой. Диссертантом составлена программа статистической обработки полученных данных и выполнен анализ результатов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оптимальными характеристиками, предъявляемыми к биodeградируемым спейсерам, обладает 2,4 % стабилизированная гиалуроновая кислота отечественного производства.
2. Разработанная техника промежуточной имплантации радиопротективных биополимеров с использованием канюльной иглы эффективна, технически проста и позволяет минимизировать риски осложнений.
3. Промежуточное введение 6–8 мл 2,4 % стабилизированной гиалуроновой кислоты безопасно и даёт возможность достигнуть требуемых параметров формируемого пространства между предстательной железой и прямой кишкой у большинства пациентов, обеспечивая редукцию дозы в среднем на 30 %.
4. Основным механизмом снижения радиационной нагрузки на область эректильных сосудистых структур является дополнительная оптимизация дозиметрического плана, обусловленная смещением передней стенки прямой кишки за счёт имплантации спейсера.

Степень достоверности, апробация и публикация результатов работы

Достоверность данных обусловлена проспективным дизайном исследования и достаточным объёмом для подобного типа научных изысканий выборки (135 пациентов). Сравнительный анализ анатомических и дозиметрических параметров, осуществлённый при помощи изображений, полученных до и после имплантации ПБС, повышает достоверность выявляемых различий. Сформулированные выводы объективно и в полной мере отражают результаты проведённых исследований. В работе использованы современные методы статистического анализа.

Материалы диссертации доложены на следующих конференциях: IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» 8–9 декабря 2022 г., г. Москва; международная научно-практическая конференция с международным участием «Endourocenter meeting 2023» 27–28 октября 2023 г., г. СПб.; VIII междисциплинарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака» и научно-практической конференцией, посвященной памяти профессора В.А. Исакова «Герпесовирусные инфекции: проблемы и перспективы терапии» 1 декабря 2023 г., г. СПб.; VII научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа 12–13 апреля 2024 г., г. СПб.; X Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2024» 3–7 июля 2024 г., научно-практическая конференция «Травма органов мочеполовой системы. Неотложная и реконструктивная урология» 28–29 ноября

2024 г., г. СПб.; XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» 5–6 декабря 2024 г., г. Москва; XXI Конгресс «Мужское здоровье» 24–26 апреля 2025 г., г. Сочи; Междисциплинарная научно-практическая конференция «Endourocenter meeting – 2025» 24–25 октября 2025 г., г. СПб.; Научно-практическая конференция «Рак предстательной железы: есть ли выбор лечения у пациентов» 14 ноября 2025г., г. Обнинск.

По теме диссертационного исследования опубликовано восемь печатных работ, из них пять в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук. Получено два патента на изобретение, опубликовано учебно-методическое пособие.

Реализация и внедрение результатов исследования

Результаты выполненного научного исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт о внедрении от 25 февраля 2026 г.)

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертационная работа «Методологические аспекты применения биodeградируемых спейсеров для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы», её научные положения, результаты и выводы соответствуют пункту 8 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); пунктам 1 и 2 специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки).

Структура и объём работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Рукопись изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 рисунком и 20 таблицами. Список литературы включает 151 работы, из них 12 отечественных авторов и 139 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило проспективный характер. Набор пациентов осуществлялся в период с октября 2019 года по июнь 2024 года на базе отделения радиотерапии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Исследование включало в себя следующие этапы: выбор оптимального биополимера, разработка и апробация методики введения ПБС, оценка непосредственных результатов имплантации, а также изучение механизмов влияния имплантации ПБС на ЭрКО. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.

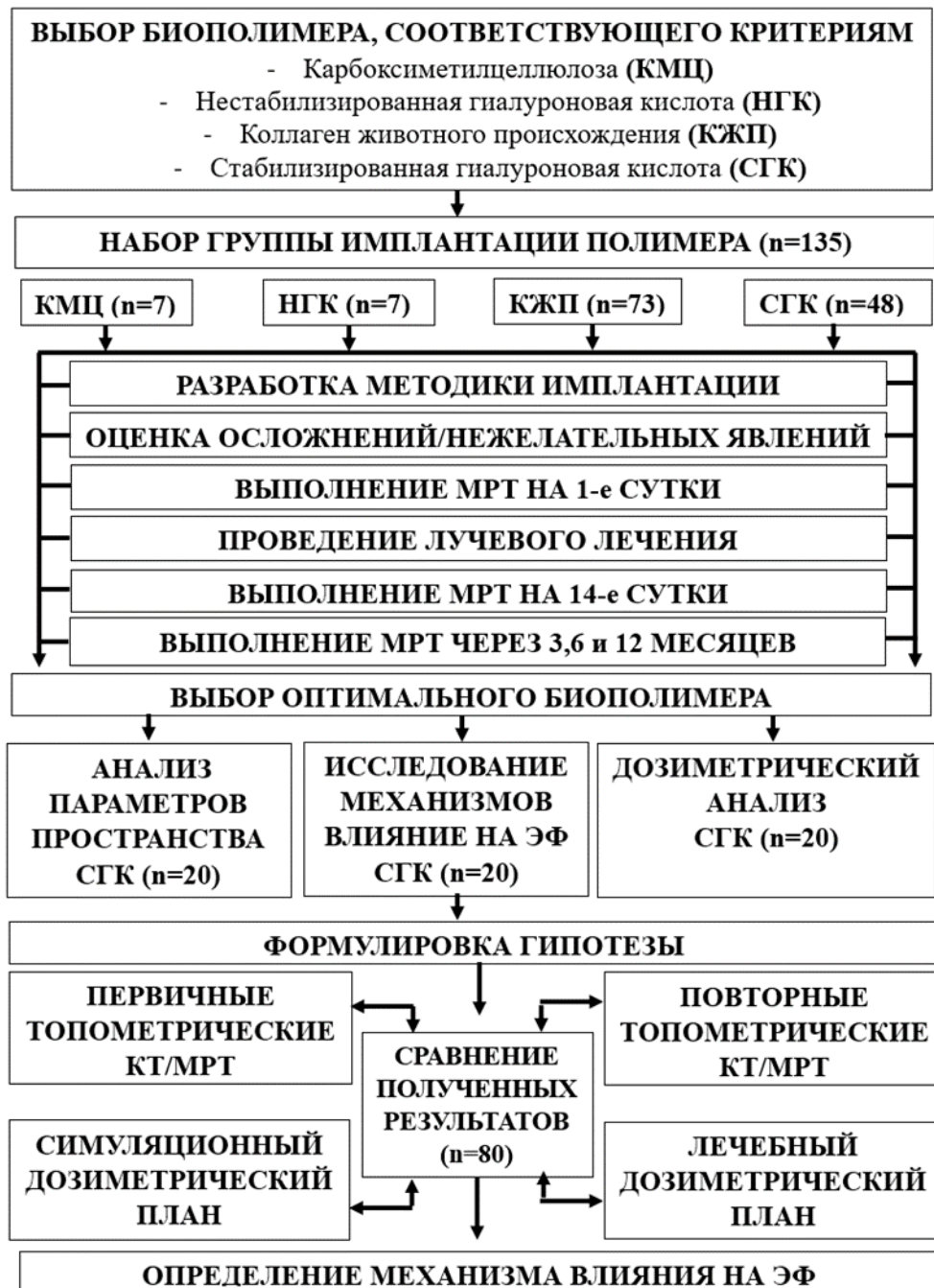


Рисунок 1 — Общий дизайн исследования

Общее количество пациентов, включённых в исследование – 135 человек. Критерии включения: мужчины старше 18 лет с верифицированным РПЖ, которым показано проведение стереотаксической лучевой терапии; отнесение РПЖ к группам низкого и промежуточного риска по NCCN; отсутствие стандартных противопоказаний для лучевого лечения; отсутствие стандартных противопоказаний для МРТ; отсутствие клинически значимой инфравезикальной обструкции.

Выбор биodeградируемых полимеров осуществлялся исходя из трёх критериев: производство на территории Российской Федерации, наличие регистрационного удостоверения, допускающего его имплантацию в урогенитальную зону и опубликованный зарубежный опыт успешного применения аналога в качестве ПБС (таблица 1).

Таблица 1 — Отобранные для исследования биополимеры

№	Коммерческое название медицинского изделия (состав)	№ и дата регистрационного удостоверения	№ и дата протокола заседания *ЛЭК	Число пациентов	
				абс.	%
1	Мезогель® (карбоксиметилцеллюлоза)	ФСР 2010/08895 от 14.10.2021	14 от 17.10.2019	7	5,2
2	Bellarti Lift® (нестабилизированная гиалуроновая кислота 1,8 %)	РЗН 2020/12181 от 07.10.2020	15 от 31.08.2020	7	5,2
3	Сферо®ГЕЛЬ® (синтетический коллаген животного происхождения)	ФСР 2012/13033 от 26.11.2021	2 от 18.02.2021	73	54,1
4	EsteFILL intim® (стабилизированная (сшитая) гиалуроновая кислота 2,4 %)	РЗН 2019/8924 от 08.11.2021	16 от 21.09.2023	48	35,5
Всего				135	100

*ЛЭК — локальный этический комитет ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России

Стандартная техника имплантации ПБС. Процедура выполнялась в условиях брахитерапевтической операционной. После предварительной очистительной клизмы и стандартной антибактериальной профилактики (Sol. Ceftriaxonі 1,0 в/м, за 30 минут до манипуляции) пациент укладывался в литотомическую позицию. В прямую кишку вводился биплановый трансректальный ультразвуковой датчик, фиксированный на степере. Во всех случаях имплантация осуществлялась под местной анестезией Sol. Lidocaini 0,5 % — 20 ml.

Для имплантации спейсера использовалась стандартная биопсийная игла диаметром 16–18 G и длиной 15–20 см. Точка вкола располагалась строго по срединной линии на 1–2 см сверху от переднего анального края. Продвижение иглы осуществлялось таким образом, чтобы предстательная железа и прилежащий к ней апоневроз Denonville оставались сверху, а передняя стенка прямой кишки снизу (рисунок 2а).

Объём ПБС находился в интервале от 4 до 15 мл, и зависел от его состава, а также индивидуальной анатомии зоны имплантации (размеры железы, выраженность парапростатической клетчатки).

Канюльная техника имплантации ПБС (патент № 2836674 от 19.03.2025 г.). Канюльная техника направлена на повышение безопасности введения ПБС и улучшения симметричности формируемого пространства. Главным её отличием от стандартной методики является применение филлерной тупоконечной иглы. Использовалась канюля с боковым отверстием U-типа длиной 10–15 см и диаметром 18 G (рисунок 2б). Прохождение с помощью неё плотных кожных покровов осуществлялось посредством первоначальной пункции короткой толстой иглой (14 G), играющей роль порта. Все остальные этапы пособия соответствовали стандартной методике.

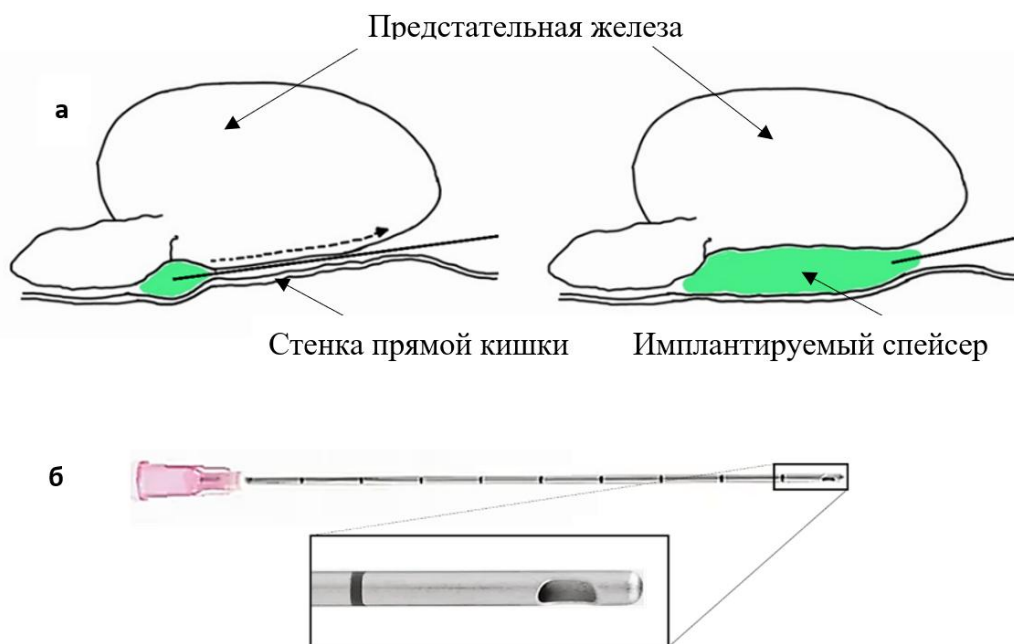


Рисунок 2 — а. Схема промежуточной имплантации ПБС; 1 б. Канюльная игла

Осложнения оценивались в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 (2017). Степень непреднамеренной инфильтрации стенки кишки определялась согласно классификации, предложенной В.В. Fischer — Valuck и соавт. (2018): 0 — отсутствие признаков инфильтрации, 1 — незначительное количество биополимера определяется в стенке, 2 — инфильтрация менее 25 % окружности стенки кишки и 3 — инфильтрация более 25 % её окружности.

Анализ параметров формируемого пространства осуществлялся по трём показателям:

— финальный объём имплантации (ФОИ), мл — объём ПБС (сформированного пространства), при котором производится предлучевая подготовка и весь курс лучевой терапии. Термин введён в научно-практическую литературу впервые. ФОИ достигается в течение первых суток после имплантации и остаётся фактически неизменным на протяжении длительного (несколько недель или месяцев) срока;

— максимальный размер формируемого пространства (МРФП), мм — наибольшее расстояние между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки, достигнутое за счёт введения ПБС. Значение определялось на трёх уровнях: апекс (МРФП-А), средняя часть (МРФП-С) и базис (МРФП-Б);

— индекс симметричности имплантации спейсера (ИСИС) — индекс, характеризующий равномерность и симметричность пространства, сформированного после промежуточной установки ПБС.

Методика расчёта ИСИС соответствовала алгоритму, предложенному С.Е. Grossman (С.Е. Grossman и соавт., 2023). На первом этапе измерялись расстояния между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки в девяти точках: по срединной линии на уровне апекса, средней части и базиса простаты, а также на 1 см вправо и влево от них (рисунок 3).

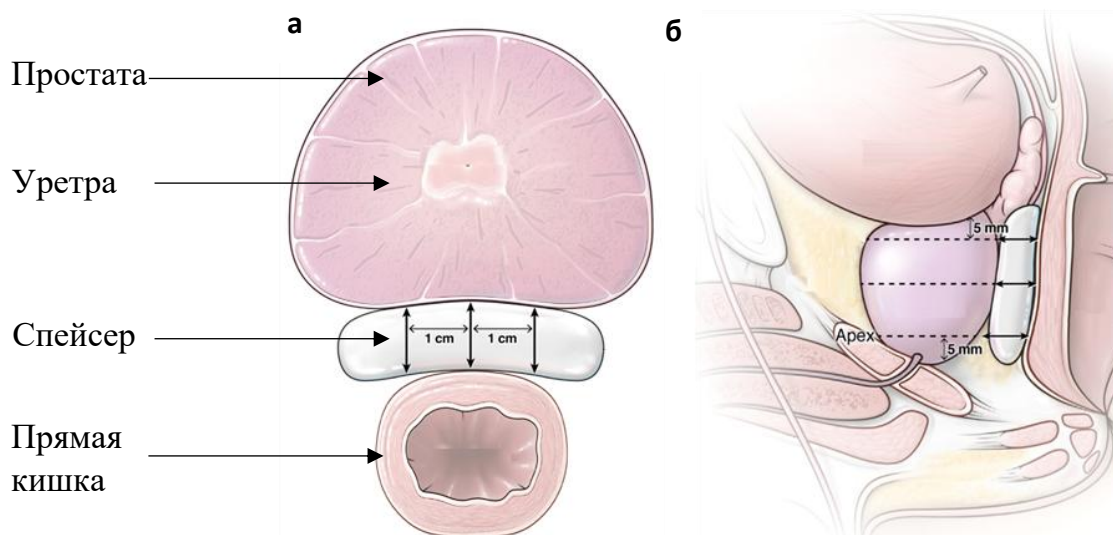


Рисунок 3 — Определение пространственных параметров для расчёта ИСИС: а. Точки измерения в аксиальной плоскости; б. Плоскости измерений и граница апекса и базиса железы в сагиттальном скане (Grossman С.Е. et al., 2023)

Определённые в контрольных точках значения расстояний описывались системой баллов: менее 3 мм — 0 баллов; 3–9 мм — 1 балл, равное или превышающее 10 мм — 2 балла. Итоговый расчёт ИСИС производился при помощи шестипольной таблицы. Изначально вычисляли общий счёт баллов для каждого из уровней измерения (апекс, средняя часть и базис) в соответствии с одним из трёх правил: общий счёт равняется 2 баллам, если две и более ячеек таблицы имели значение 2; общий счёт равняется 0 баллам, если две и более ячеек таблицы имели значение 0; общий счёт равняется 1 баллу во всех остальных случаях. Финальный ИСИС соответствовал наименьшему значению балла в общем счёте для всех уровней измерений.

За 1–2 суток до введения ПБС производились первичные топометрические компьютерная томография (КТ) и МРТ. Повторная (лечебная) топометрия осуществлялась на следующие сутки после имплантации ПБС, что давало возможность рассчитывать у каждого пациента две группы дозиметрических планов.

Оценка способности спейсера к биодеградации оценивалась по результатам МРТ, выполненной через 12 месяцев после имплантации.

Клинический объём облучения (CTV) включал простату и проксимальную треть семенных пузырьков. Формирование планируемого объёма облучения (PTV) выполнялось с величиной отступа от CTV равного 3 мм во всех направлениях за исключением прямой кишки (2 мм) (PTV_{3/2}). Помимо неё и мочевого пузыря оконтуривались ЭрКО, к числу которых отнесены луковица полового члена (ЛПЧ), ножки кавернозных тел (НКТ) и внутренние половые артерии (ВПА).

Дистанционное облучение было представлено пятифракционной стереотаксической лучевой терапией (СТЛТ) (разовая очаговая доза 7,25 Гр, суммарная очаговая доза 36,25 Гр (эквивалентно 90,6 Гр экв.)). Доставка энергии облучения осуществлялась посредством модулированной по объёму лучевой терапией с энергией

фотонного пучка 6 МэВ. Планы были рассчитаны на планирующей системе Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System).

Дозиметрическая часть исследования (снижение дозы на прямую кишку) подразумевала расчёт у 20 пациентов 40 дозиметрических планов: 20 до имплантации (симуляционные планы) и 20 после имплантации ПБС (лечебные планы). Оценка вероятных причин положительного влияния имплантации ПБС на постлучевой статус ЭФ была основана на анализе 80 дозиметрических планов, также рассчитанных для 20 пациентов: два до введения ПБС (симуляционные планы) и по два после неё (симуляционный и лечебный планы).

Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием пакета стандартных прикладных программ STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. Для статистических выводов были выбраны непараметрические методы (W-критерий Wilcoxon, критерий χ^2 Pearson, критерии Mann-Whitney W-тест и ранговый дисперсионный анализ Kruskal-Wallis H-тест, метод χ^2 Pearson и точный критерий Fisher) исследования. Различия, как для непрерывных, так и для категоризованных величин, считались верными, если рассчитанные критерии были меньше табличных значений или равны им для уровня достоверности $\alpha \leq 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор биodeградируемого спейсера, разработка и апробация методики его имплантации

Карбоксиметилцеллюлоза. КМЦ отечественного производства (Мезогель[®] (НПО «Линтекс», Россия)) представляет собой гидрогель, основным компонентом которого является 5 % водорастворимая натриевая соль КМЦ.

КМЦ введена 7 пациентам. Объём полимера 4 мл исследован у двух больных (2/7), 6 мл — также у двух (2/7) и 10 мл — у трёх мужчин (3/7) соответственно. Не было отмечено ни одного случая местных или общих нежелательных явлений, обусловленных реакцией организма на КМЦ, а также осложнений, ассоциированных со способом установки по стандартной методике.

При имплантации 4 и 6 мл обнаружена практически полная биodeградация полимера в течение первых суток по данным МРТ. С увеличением объёма до 10 мл определялись незначительные остаточные количества КМЦ. Достигнутый МРФП не превышал 4 мм. Выявлена миграция биополимера по тазовой клетчатке в область верхней трети прямой кишки. МРТ на 13–14-е сутки после процедуры продемонстрировала отсутствие КМЦ в месте первичного введения. В связи с низкой стабильностью формы и объёма исследуемого спейсера детальная оценка параметров создаваемого пространства не производилась. Сделан вывод о нецелесообразности применения КМЦ (Мезогель[®]) в качестве ПБС и исключении этого образца из дальнейшего исследования.

Нестабилизованная гиалуриновая кислота. Имплантат Bellarti Lift[®] (ООО «Гротекс», Россия) представлен гидрогелем на основе 1,8 % НГК, полученной путём

ферментации бактерий *Streptococcus equi*. Материал содержит в составе глицерол, который обеспечивает длительное сохранение геля в тканях (более 30 дней).

Введение НГК посредством стандартной методики выполнено 7 пациентам: 4 мл — двум (2/7), 6 мл — также двум (2/7) и 10 мл — трём (3/7) наблюдаемым. Не зарегистрировано ни одного случая местных или общих нежелательных явлений, обусловленных реакцией организма на спейсер.

При имплантации 4 и 6 мл НГК отмечена существенная её биодegradация в течение первых же суток (остаточные количества полимера). Увеличение объёма до 10 мл привело к достижению МРФП равного 10 мм у одного из трёх больных. МРТ по окончании курса СТЛТ (13—14-е сутки после имплантации) продемонстрировала полное отсутствие НГК в зоне введения.

В связи с низкой стабильностью формы и объёма, исследуемой НГК детальная оценка параметров полученного пространства не производилась. На основании первичных результатов сделан вывод о нецелесообразности использования НГК (Bellarti Lift®) в качестве ПБС и исключения этого образца из дальнейшего исследования.

Коллаген животного происхождения. Композиция КЖП (Сферо®ГЕЛЬ® (АО «БИОМИР сервис», Россия)) изготовлена на основе субстанции сельскохозяйственных животных (сшитая и микронезированная фракция — 70 %) и коллагенсодержащего экстракта (30 %). В зависимости от размеров сшитой фракции различают три варианта КЖП, отличающиеся средними сроками резорбции: LIGHT (30–100 мкм (1–1,5 мес.)), MEDIUM (100–200 мкм (4–6 мес.)) и LONG (200–360 мкм (6–12 мес.)).

Имплантация КЖП осуществлена у 73 пациентов (таблица 2). У первых 62 (84,9 %) человек применялась стандартная методика введения биополимера, у 11 (15,1 %) больных — канюльная. Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением была боль — 17,8 % (13 из 73 пациентов). Помимо неё мужчины описывали чувство инородного тела или дискомфорта в промежности. Во всех наблюдениях болевой синдром был оценен как незначительный (1-ой степени по СТСАЕ) и не требовал медикаментозной коррекции.

Таблица 2 — Распределение пациентов в зависимости от варианта исполнения КЖП

Вариант исполнения КЖП	Число пациентов		Объём имплантации КЖП, мл	Число пациентов	
	абс.	%		абс.	%
LIGHT	10	13,7	5	15	20,6
MEDIUM	23	31,5	10	32	43,8
LONG	40	54,8	15	26	35,6
Всего	73	100	Всего	73	100

Топометрическая МРТ, выполненная на следующие сутки после процедуры, выявила крайне низкую стабильность КЖП в форме LIGHT в месте введения независимо от объёма. Это выражалось в незначительном остаточном количестве полимера между предстательной железой и прямой кишкой.

При имплантации КЖП в исполнении MEDIUM лишь у 5 (21,7 %) из 23 пациентов удалось достигнуть расстояния равного или превышающего 10 мм между предстательной железой и прямой кишкой, в то время как у остальных наблюдаемых этот показатель был

существенно ниже. Значительная потеря жидкостного компонента в течение первых суток за счёт активной абсорбции воды (около 60–70 %) ведёт к сокращению формируемого объёма. Как и в случае с вариантом LIGHT было принято суждение о нецелесообразности применения КЖП в форме MEDIUM.

Наиболее приемлемые результаты были получены при работе с КЖП версии LONG, которую имплантировали 40 больным. У 27 (67,5 %) мужчин удалось достигнуть удовлетворительных показателей по созданию дополнительного пространства между простатой и стенкой прямой кишки, что определялось расстоянием ≥ 10 мм по меньшей мере в одной из точек измерения. Как правило, эти случаи характеризовались адекватной симметрией сформированного объёма. Среди 27 пациентов, у которых удалось достигнуть необходимых параметров, величина дистанции между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки составила $12,8 \pm 2,3$ мм.

У 13 (32,5 %) больных отмечены погрешности техники имплантации, ведущие к формированию несимметричного пространства, представленные тремя вариантами: правосторонняя или левосторонняя латерализация и краниальная миграция. Причинами этих состояний могут быть как выбор неверной точки введения биополимера, так и его фармакокинетика.

Выраженная асимметрия сформированного пространства может быть объяснена тем, что для КЖП характерен отрицательный статус ФОИ. В основе этого явления лежит гетерофазный состав полимера, что приводит к значительной абсорбции его низкомолекулярной фракции. В результате в течение первых суток после имплантации происходит потеря до 50 % от исходно введённого объёма ПБС. Сокращение (слипание) первично сформированной полости не успевает за резко уменьшающимся количеством КЖП, что обуславливает феномен «гипермобильности спейсера» и его миграцию в краниальном или латеральном направлениях.

При контрольной МРТ через 3–12 месяцев после имплантации КЖП у 12 (30 %) из 40 пациентов были отмечены признаки параспейсерного фиброза. Клинически эти состояния никак не проявлялись и с течением времени выраженность фиброзной ткани вокруг КЖП уменьшалась.

В связи с недостаточной стабильностью формы и объёма установленного изделия детальный анализ параметров созданного пространства не производился. На основании полученных первичных данных сделан вывод о приемлемых (удовлетворительных) результатах использования КЖП (Сферо®ГЕЛЬ®) в качестве ПБС и необходимости дальнейшего поиска биополимера иного химического состава с более оптимальными характеристиками.

Стабилизированная (сшитая) гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота является естественным полисахаридом и высокомолекулярным гликозаминогликаном, присутствующим в организме человека, и служит одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. После определённого периода времени находящаяся в тканях СГК распадается под воздействием гиалуронидаз. В качестве наиболее перспективного образца для проводимого исследования был отобран филлер на основе 2,4 % СГК (EsteFILL intim® (ООО «Терлазурра», Россия)), одобренный для введения в урогенитальную область, включая подслизистую имплантацию.

Продолжительность процедуры занимала не более 15 минут, в среднем — $8,5 \pm 1,95$ (5–15). Во всех случаях применялась канюльная техника.

2,4 % СГК имплантирована 48 больным. В зависимости от её объёма пациенты были разделены на три группы: 4 мл (I группа) — 6 (12,5 %) человек, 6 мл (II группа) — 21 (43,75 %) и 8 мл (III группа) — 21 (43,75 %) мужчин соответственно. Получены оптимальные параметры в формировании дополнительного пространства между предстательной железой и прямой кишкой (рисунок 4). Детальный анализ результатов имплантации СГК представлен ниже.

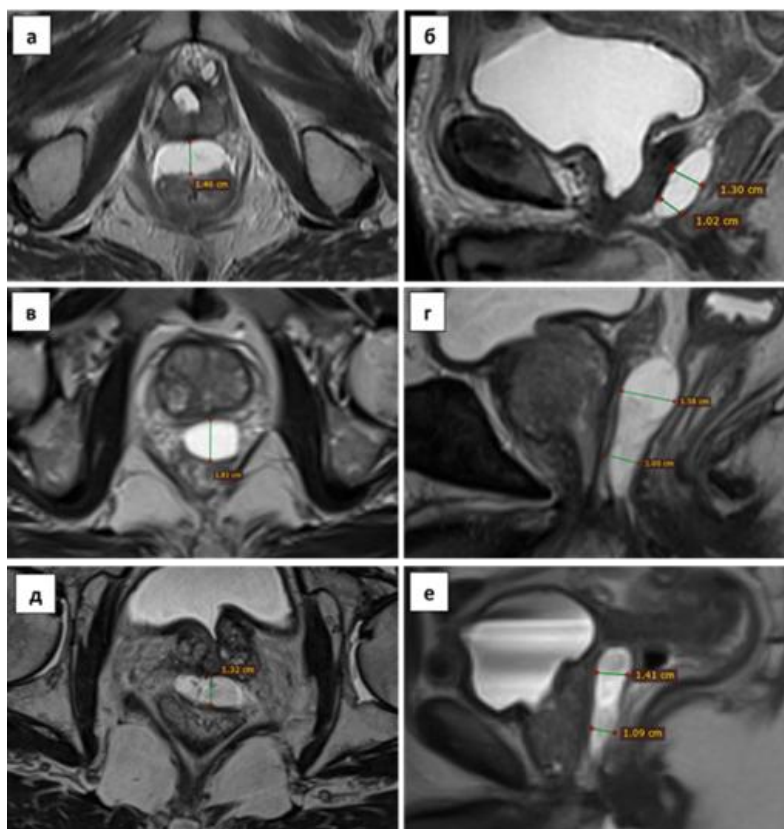


Рисунок 4 — Примеры промежуточной имплантации СГК: а. Пациент М., введено 4 мл СГК (Т2-ВИ аксиальный скан); б. Тот же больной (Т2-ВИ сагиттальный скан); в. Пациент О., введено 6 мл СГК (Т2-ВИ аксиальный скан); г. Тот же больной (Т2-ВИ сагиттальный скан); д. Пациент К., введено 8 мл СГК (Т2-ВИ аксиальный скан); е. Тот же больной (Т2-ВИ сагиттальный скан)

Канюльная методика имплантации. Из 135 пациентов у первых 76 (56,3 %) человек введение ПБС осуществлялось стандартным способом (КМЦ — 7, НГК — 7 и КЖП — 62). У оставшихся 59 (43,7 %) наблюдаемых применялась канюльная методика (КЖП — 11, СГК — 48).

Имплантация остроконечной иглой сопровождалась расслоением стенки кишки в 5 из 76 (6,6 %) случаев. У одного из семи пациентов в группе НГК отмечено непреднамеренное введение биополимера в стенку прямой кишки, расцененное как осложнение 3-ей степени (вовлечение более 25 % окружности). Через две недели зафиксирована практически полная биодеградация изделия. У четырёх (6,4 %) из 62 мужчин, которым имплантировался КЖП, также была выявлена кишечная инфильтрация:

два случая были определены как осложнения 1-ой степени (незначительное количество полимера), оставшиеся два наблюдения были отнесены ко 2-ой (до 25 % окружности стенки кишки). Контрольная МРТ, выполненная через 6–9 месяцев, показала полную биодеградацию материала. Ни в одном из случаев не было отмечено каких-либо значимых клинических проявлений, ассоциированных с прямокишечной инфильтрацией, что послужило основанием не откладывать начало лечения.

Помимо этого, было зарегистрировано два наблюдения травматизации анатомических структур в зоне установки биополимера, не имеющих большого значения: непреднамеренное попадание КЖП под капсулу предстательной железы и повреждение параректального сосуда с образованием гематомы, не требовавшей дренирования.

Переход на канюльную технику позволил полностью избежать случаев введения ПБС в кишечную стенку у всех 59 больных ($p=0,04$). Этот эффект достигнут за счёт того, что при продвижении в тканях тупоконечная канюля раздвигает их и скользит вдоль стенки полого органа. Также не было зафиксировано повреждений других анатомических структур в зоне процедуры. Предложенный способ промежностной имплантации ПБС при помощи филлерной иглы способствует формированию более симметричного пространства за счёт выхода биополимера в ткани через боковое отверстие и его направления в требуемую сторону (360°).

Таким образом, лучшие показатели по отсутствию местных и общих нежелательных явлений, сроках биодеградации, а также созданию дополнительного пространства между простатой и прямой кишкой были получены при использовании 2,4 % гиалуроновой кислоты в объёме 4–8 мл. Разработанная канюльная методика промежностной имплантации позволила предотвратить инфильтрацию кишечной стенки, характерную для стандартного способа введения спейсера.

2. Непосредственные результаты имплантации стабилизированной гиалуроновой кислоты

Осложнения. Ни у одного из пациентов не зафиксировано развития каких-либо инфекционно-воспалительных осложнений, ассоциированных с процедурой введения СГК, а также аллергических и иных реакций тканей организма на компоненты ПБС. МРТ, выполненная через 3–15 месяцев после имплантации, продемонстрировала отсутствие признаков параспейсерного фиброза у всех ($n=48$) обследованных мужчин.

Клинические проявления были представлены чувством лёгкого дискомфорта в виде ощущения инородного тела в области промежности у одного пациента (2,1 %). Данное состояние не требовало коррекции и самостоятельно купировалось к окончанию курса СТЛТ. Других жалоб, связанных с установкой СГК, на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения (минимально — 7 месяцев, максимально — 15 месяцев) не отмечено.

Характеристики формируемого пространства. *Финальный объём имплантации.* Исследование закономерностей достижения ФОИ на примере пациентов всех трёх групп показало, что используемая 2,4 % СГК отечественного производства обладает выраженными гидрогелевыми свойствами — связыванием и удерживанием в своей полимерной структуре молекулы воды. Средние значения ФОИ, рассчитанного на

следующие сутки после введения 4, 6 и 8 мл, составили $5,1 \pm 0,1$ (5,2–5,4), $7,9 \pm 0,1$ (7,7–8,2) и $10,6 \pm 0,2$ (10,1–11,0) мл соответственно. Показатель гидратации, выраженный в процентах, в группах больных практически не различался, составляя $24,3 \pm 1,7$ (21,5–25,9), $24,4 \pm 1,1$ (22,1–26,8) и $24,4 \pm 1,7$ (20,7–27,2) %. Таким образом, в общей когорте наблюдаемых больных отмечено увеличение ФОИ на $24,4 \pm 1,5$ (20,7–27,2) % относительно первично имплантируемого объёма СГК.

Выявленная средняя 25 % гидратация исследуемой СГК играет важную роль в достижении оптимальных параметров формируемого пространства между предстательной железой и стенкой прямой кишки. Увеличение вводимого объёма биополимера, ограниченного плотноэластичной поверхностью предстательной железы спереди и высоким положительным давлением в просвете прямой кишки сзади, создаваемым мышечным тонусом, а также скоплением газа и остаточными каловыми массами, осуществляется в направлениях наименьшего сопротивления. Эта особенность фармакокинетики 2,4 % СГК позволяет достигнуть более равномерного конечного распределения спейсера в зоне введения и компенсировать недостаточно оптимальную имплантацию. Анализ литературы показал отсутствие информации о влиянии гидратации спейсеров на результаты их применения. Это дало основание предложить новый термин, описывающий данный феномен — «постимплантационная корректировка *in vivo*», достаточно точно характеризующий суть наблюдаемых процессов.

Максимальный размер формируемого пространства. У всех 48 (100 %) больных удалось достигнуть расстояния ≥ 10 мм по меньшей мере в одной из девяти точек измерения (таблица 3).

Таблица 3 — Характеристики формируемого пространства

Группа	МРФП-А (мм)	МРФП-С (мм)	МРФП-Б (мм)
I (4 мл), n=6	9 ± 2 (6–12)	14 ± 3 (10–19)	13 ± 3 (9–19)
II (6 мл), n=21	9 ± 3 (4–14)	13 ± 2 (10–18)	13 ± 3 (9–17)
III (8 мл), n=21	9 ± 3 (2–17)	15 ± 3 (8–22,4)	16 ± 4 (10–25)

Существенных различий по показателю МРФП-А в группах получено не было ($p=0,9$). Наибольшие значения МРФП на уровне средней части железы и её базиса достигнуты при имплантации 8 мл СГК. Общее групповое сравнение по МРФП-С не выявило отличий ($p=0,09$), в то время как при парном анализе результатов имплантации 6 и 8 мл СГК разница была более достоверной ($p=0,018$). Схожие закономерности получены и при оценке значений МРФП-Б с той лишь особенностью, что сопоставление во всех трёх группах ($p=0,03$), а также в паре введения 6 и 8 мл ($p=0,004$) носило статистически доказательный характер. Обращают на себя внимание относительно высокие результаты в достижении требуемых расстояний при использовании небольшого (4 мл) объёма СГК. Это может быть объяснено оптимальными реологическими свойствами исследуемого образца, в первую очередь когезивностью, то есть способностью гидрогеля противостоять разобщению его отдельных частиц.

Индекс симметричности имплантации спейсера. У двух пациентов (4,2 %) имплантация сопровождалась значительной латерализацией биополимера, приведшей к

несимметричному формированию пространства. В одном (2,1 %) случае из-за погрешности техники введения отмечено частичное попадание спейсера в клетчатку перед урогенитальным апоневрозом, не оказавшее существенного влияния на достижение необходимого расстояния между простатой и прямой кишкой.

Промежностная установка 4 мл СГК позволила получить оптимальную симметричность формируемого пространства (2 балла по С.Е. Grossman и соавт., 2023) лишь у одного (16,76 %) пациента. Увеличение объема ПБС до 6 мл повысило число таких наблюдений практически в два раза — до 28,57 %. Наилучшие показатели отмечены в III группе — имплантация 8 мл биополимера позволила достичь максимального ИСИС у 57,15 % больных (таблица 4).

Таблица 4 — индекс симметричности имплантации спейсера при имплантации 2,4% стабилизированной гиалуроновой кислоты

Группа	ИСИС (балл)		
	0	1	2
I (4 мл), n=6	3 (50,0 %)	2 (33,33 %)	1 (16,76 %)
II (6 мл), n=21	4 (19,05 %)	11 (52,38 %)	6 (28,57 %)
III (8 мл), n=21	3 (14,28 %)	6 (28,57 %)	12 (57,15 %)

МРТ, выполненная по окончании лучевого лечения (13–15 суток после имплантации ПБС) и через 3 месяца, продемонстрировала фактически полное соответствие формы и объема созданного пространства относительно аналогичных показателей на топометрическом исследовании (1-е сутки после имплантации).

Заявленные производителем средние сроки нахождения 2,5 % СГК отечественного производства в тканях лежат в интервале от 7 до 18 месяцев (в среднем 8–9 месяцев), максимально — до 18. Нами была оценена степень биодegradации у первых 10 пациентов через 12 месяцев после введения ПБС так же с помощью МРТ малого таза. Минимальная резорбция препарата от ФОИ составила 38,7 %, максимальная — 91,3 %, что соответствовало прописанным характеристикам.

Влияние имплантации ПБС на величину радиационной нагрузки. В часть исследования, посвященную оценке влияния промежуточной имплантации ПБС на редукцию дозы области прямой кишки, было включено 20 из 48 пациентов общей группы: 9 (45 %) мужчинам было введено 6 мл СГК, оставшимся 11 (55 %) — 8 мл.

Для реализации поставленной задачи, в отобранной группе больных каждому из наблюдаемых, рассчитывалось по два дозиметрических плана: первичный (симуляционный) на основе предимплантационной КТ/МРТ и повторный (лечебный), выполнены с помощью той же лучевой диагностики на следующие сутки после введения ПБС.

У всех пациентов удалось достигнуть минимальных требуемых значений по покрытию предписанной дозой мишени. Сравнение планов двух групп выявило отсутствие статистических различий между всеми анализируемыми дозиметрическими переменными, характеризующими величину подводимой к РTV дозы (D_{\min} (минимальная доза), $D_{95\%}$ (доза, подводимая к 95 % объема мишени), $V_{100\%}$ (объем, получающий 100 %

предписанной дозы) и $D_{0,03cc}$ (доза, подводимая к $0,03 \text{ см}^3$ мишени)). Это существенно повышает достоверность выявленных отличий по радиационной нагрузке на прямую кишку. Также при оптимизации соблюдены требуемые минимальные ограничения к подводимой дозе на основные критические органы (мочевой пузырь и головки бедренных костей). В таблице 5 приведены значения переменных, описывающих величину радиационной нагрузки на область прямой кишки.

Таблица 5 — Радиационная нагрузка на прямую кишку

Показатель	Сравниваемые группы		p
	до имплантации	после имплантации	
D_{mean} (%)	$34,3 \pm 4,1$ (22,6–40,7)	$25,0 \pm 3,5$ (18,6–30,4)	0,0001
$D_{0,1cc}$ (Гр)	$36,5 \pm 0,2$ (36,2–36,9)	$28,6 \pm 2,9$ (23,8–34,2)	0,0001
D_{2cc} (Гр)	$32,7 \pm 1,3$ (29,9–34,5)	$22,4 \pm 2,2$ (18,3–26,8)	0,0001
D_{5cc} (Гр)	$27,5 \pm 1,8$ (25,1–32,2)	$19,2 \pm 1,9$ (15,6–22,5)	0,0001
$V_{50\%}$ (%)	$32,2 \pm 2,6$ (22,7–33,6)	$13,5 \pm 3,7$ (6,8–21,2)	0,0001
$V_{75\%}$ (%)	$9,9 \pm 0,7$ (8,2–11,0)	$0,7 \pm 0,9$ (0,0–3,6)	0,0001

D_{mean} — средняя доза; $D_{0,1cc}$ — доза, подводимая к $0,1 \text{ см}^3$ прямой кишки; D_{2cc} — доза, подводимая к 2 см^3 прямой кишки; D_{5cc} — доза, подводимая к 5 см^3 прямой кишки; $V_{50\%}$ — объём прямой кишки, получающий по меньшей мере 50 % от предписанной дозы; $V_{75\%}$ — объём прямой кишки, получающий по меньшей мере 75 % от предписанной дозы

Снижение средней дозы (D_{mean}) на область прямой кишки после имплантации ПБС составило $9,3 \pm 2,2$ (3,9–13,5) %, что приблизительно соответствует 30 % редукции дозы — $26,9 \pm 5,8$ (17,7–36,3) %. В зависимости от оцениваемой дозиметрической переменной величина радиотерапевтического выигрыша лежала в интервале от 21,5 до 92,8 % ($p < 0,0001$). Уменьшение дозы по одному из наиболее валидизированных и применяемых на практике показателю D_{2cc} составило 31,5 % ($p < 0,0001$). Очевидные преимущества промежуточной имплантации ПБС в снижении дозы, подводимой к прямой кишке, демонстрируются клиническим примером (рисунок 5).

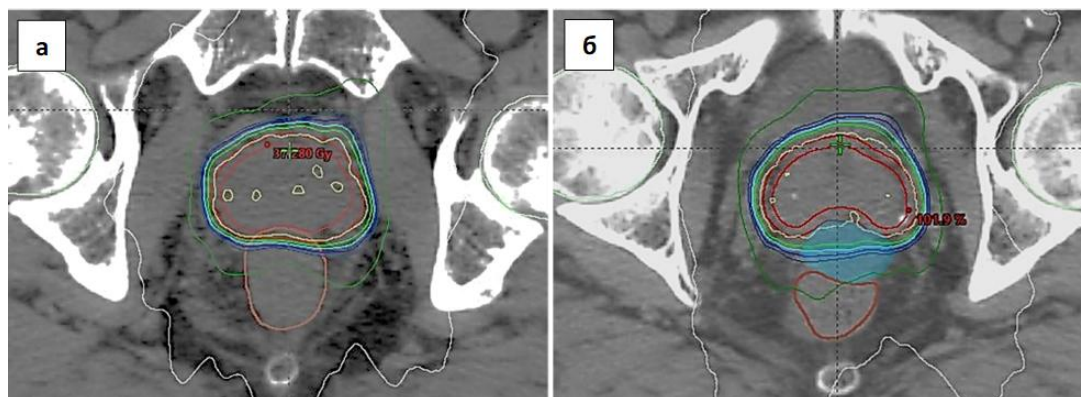


Рисунок 5 — Роль имплантации ПБС в снижении величины радиационной нагрузки на область прямой кишки. Пациент Д.: а. Стандартное дозовое распределение без спейсера. 70 % от предписанной дозы включает 1/3 прямой кишки; б. Изодозное распределение после имплантации 2,4 % СГК. 70 % от предписанной дозы не доходит до передней стенки прямой кишки. Голубым цветом выделен спейсер.

Таким образом, процедура установки спейсера на основе СГК практически полностью лишена клинически значимых осложнений, требующих лечения. Характеристики формируемого пространства (финальный объём имплантации, максимальный размер формируемого пространства и индекс симметричности) показывают удовлетворительные результаты, позволяющие значительно снизить величину радиационной нагрузки на стенку прямой кишки.

3. Роль промежностной имплантации парапростатического спейсера в сохранении постлучевого статуса эректильной функции

В основу дизайна этой части исследования легли две гипотезы о предположительном механизме влияния промежностной имплантации ПБС на снижение величины подводимой к сосудистым ЭрКО дозы и, как следствие, сохранение постлучевого статуса ЭФ:

1. Временное изменение взаимной топографии сосудистых ЭрКО относительно предстательной железы после имплантации ПБС;
2. Оптимальное пространственное распределение радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО вследствие снижения облучения передней стенки прямой кишки за счёт ограничения дозиметрических расчётов.

Для доказательства сформулированных гипотез использовались материалы (пред- и постимплантационные КТ/МРТ) описанных ранее 20 пациентов. Помимо стандартных критических органов оконтуривались границы сосудистых ЭрКО (луковицы полового члена, ножек кавернозных тел и внутренней половой артерии).

Оценивались следующие параметры: апикально-бульбарное расстояние (АБР), апикально-кавернозное расстояние (справа, слева) (АКР); апикально-артериальное расстояние (справа, слева) (ААР); простато-артериальное расстояние (справа, слева) (ПАР) и базально-артериальное расстояние (справа, слева) (БАР) (рисунок 6).

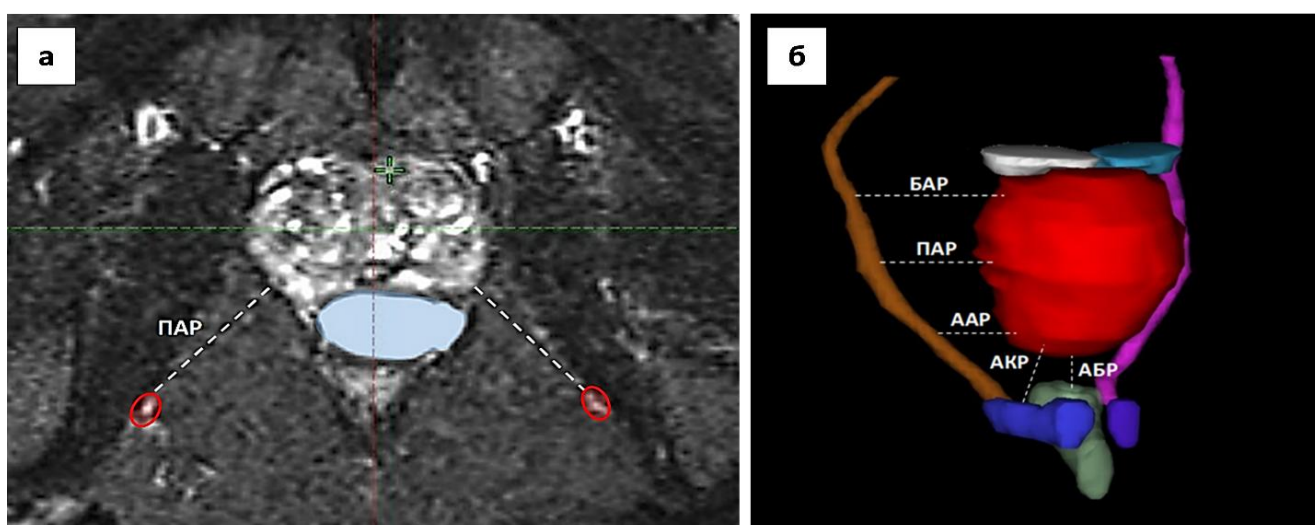


Рисунок 6 — Оцениваемые пространственные параметры по данным КТ: а. ВПА в канале Alkosc (красный контур); белой пунктирной линией отмечено ПАР; объём ПБС (голубой цвет) (axial T2-tirm); б. 3D-модель предстательной железы, проксимальной трети семенных пузырьков и сосудистых ЭрКО с точками измерений

Был разработан алгоритм, позволяющий с высокой точностью оценить минимальные изменения топографической анатомии в области имплантации ПБС и программное совмещение на базе планирующей системы Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System).

Для анализа дозиметрических закономерностей у каждого пациента было рассчитано по четыре плана: до имплантации ПБС без снижения подводимой на область сосудистых ЭрКО дозы — первичный стандартный план (СП-1); до имплантации ПБС со снижением подводимой на область сосудистых ЭрКО дозы — первичный план (ССП-1); после имплантации ПБС без снижения дозы на область сосудистых ЭрКО — повторный стандартный план (СП-2); после имплантации ПБС со снижением подводимой на область сосудистых ЭрКО дозы — повторный сосудосберегающий план (ССП-2).

Разработанный алгоритм совмещения пред- и постимплантационных изображений подтвердил предположение о минимальной подвижности сосудистых ЭрКО относительно стенок мужского таза. На этом подходе базировалось обоснование возможного влияния ПБС на топографическую анатомию в зоне имплантации. У всех 20 пациентов контуры ВПА, НКТ и ЛПЧ до и после введения SGK практически не отличались. Это дало возможность с высокой точностью определить закономерности пространственного смещения простаты по отношению к указанным структурам. Средние значения оцениваемых пространственных параметров до имплантации и после неё представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Расстояние от предстательной железы до ЭрКО

Показатель	Расстояние, мм		p
	до имплантации	после имплантации	
АБР	13±3 (5–19)	13±3 (5–19)	0,9
АКР справа	19±5 (11–28)	19±5 (10–28)	0,1
АКР слева	9±4 (9–27)	19±4 (9–27)	0,6
ААР справа	28±9 (14–52)	29±9 (14–52)	0,005
ААР слева	29±7 (17–39)	29±7(18–41)	0,02
ПАР справа	33±9 (17–57)	34±10 (20–57)	0,05
ПАР слева	33±10 (16–52)	35±9 (16–52)	0,01
БАР справа	39±9 (22–56)	41±9 (26–56)	0,02
БАР слева	39±10 (19–53)	40±9 (21–56)	0,1

Обращает на себя внимание фактически полное отсутствие изменений во взаимной топографии апекса предстательной железы относительно базальных структур полового члена (ЛПЧ и НКТ) ($p > 0,05$). Увеличение расстояния от наружного контура предстательной железы по отношению к ВПА в большинстве контрольных точек статистически достоверно ($p < 0,05$). Однако, абсолютное значение этой динамики не столь существенно. Так, средняя величина этих изменений на уровне апекса (ААР) составила справа $1,5 \pm 2$ (0,0–0,7) мм, слева $1,0 \pm 1,8$ (–2–6) мм; на уровне средней части железы (ПАР) справа $1,0 \pm 1,7$ (–0,27–0,5) мм, слева $1,4 \pm 2,1$ (–2–6) мм и на уровне базальных отделов (БАР) справа $1,5 \pm 2$ (–4,7–7) мм, слева $1,5 \pm 3,0$ (–4,6–10) мм соответственно.

Для анализа величин радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО было рассчитано 80 планов (по четыре плана для каждого из 20 пациентов). Во всех случаях удалось достигнуть требуемых минимальных значений D_{min} , $D_{95\%}$, $V_{100\%}$ и не превысить допустимого лимита по показателю $D_{0,03cc}$. Групповое сравнение планов продемонстрировало практически их полное соответствие по всем оцениваемым переменным: D_{min} ($p=0,1$) $D_{95\%}$ ($p=0,7$) $V_{100\%}$ ($p=0,4$) $D_{0,03cc}$ ($p=0,18$).

В рамках оценки второй выдвинутой гипотезы относительно роли имплантации ПБС в сохранении статуса ЭФ заслуживает внимания анализ величин радиационной нагрузки на область прямой кишки при различных вариантах расчёта. Дозиметрическое планирование с предварительным использованием ПБС без сосудосбережения (СП-2), при котором основной целью оптимизации являлась максимальная редукция дозы, подводимой к прямой кишке, позволило добиться приемлемого её снижения по всем оцениваемым переменным ($p=0,0001$) относительно стандартного плана (рисунок 7).

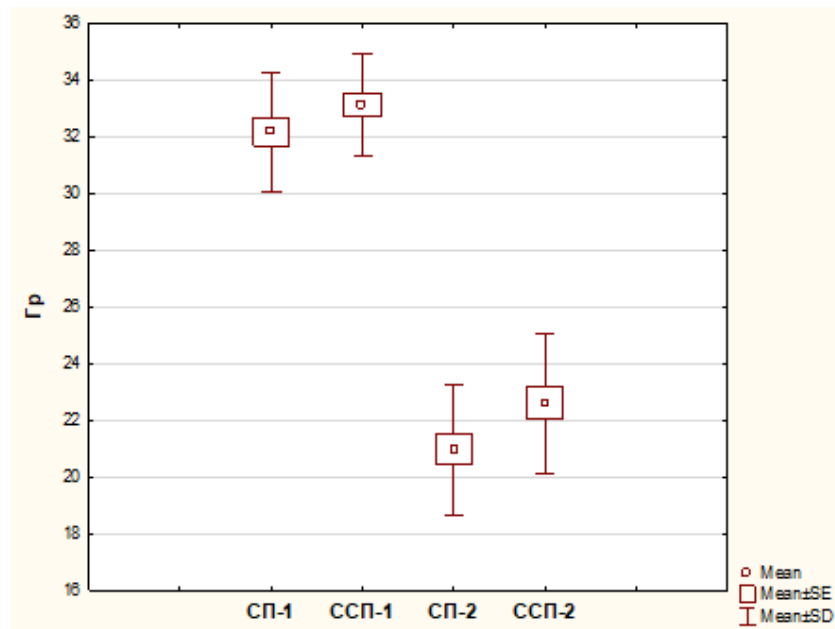


Рисунок 7 — Средние показатели переменной D_{2cc} на область прямой кишки в сравниваемых планах

Добавление к расчётам сосудистых ЭрКО логически привело к повышению расчётной дозы на область прямой кишки (СП-2/ССП-2) ($p=0,0001$), не столь выраженному в абсолютном измерении. Схожая закономерность демонстрируется в паре СП-1/ССП-1 ($p=0,0001$).

В таблице 7 приведены средние значения дозиметрических переменных, описывающих величину радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО. Сравнительный анализ планов СП-1 и СП-2 не выявил достоверных различий по показателям $D_2\%$ ($p=0,34$), D_{mean} ($p=0,72$) и D_{max} ($p=0,58$), характеризующих величину дозы на область ЛПЧ в этой паре. Аналогичное отсутствие существенных отклонений, обусловленных имплантацией ПБС без дополнительного сосудосбережения, определено при сравнении лучевой нагрузки области НКТ ($D_{2\%}$, D_{mean} ($p<0,05$)), а также правой и

левой ВПА ($D_{2\%}$, D_{mean}) ($p < 0,05$). Эти результаты подтверждают сформулированное ранее предположение о минимальном изменении взаимной топографии мишени и сосудистых ЭрКО после введения спейсера, а также незначительном влиянии этого механизма снижения радиационной нагрузки на область облучаемых органов.

Таблица 7 — Радиационная нагрузка на область сосудистых ЭрКО

Структура	Показатель	СП-1	ССП-1	СП-2	ССП-2
ЛПЧ	$D_{2\%}$	3,9±3,0 (1,9–16,2)	3,6±1,7 (1,9–9,8)	3,7±2,4 (2,0–13,4)	3,4±1,6 (1,9–9,4)
	D_{mean}	1,9±0,5 (1,2–3,6)	1,8±0,4 (1,2–3,1)	1,9±0,4 (1,3–3,3)	1,8±0,3 (1,3–2,9)
	D_{max}	5,9±6,3 (2,1–30,2)	5,5±5,0 (2,1–24,4)	5,3±5,2 (2,2–26,3)	4,7±3,5 (2,1–18,8)
правая НКТ	$D_{2\%}$	3,4±3,0 (1,4–15,0)	2,9±1,6 (1,4–7,9)	3,2±2,5 (1,4–12,8)	2,9±1,6 (1,4–8,4)
	D_{mean}	2,1±0,8 (1,2–4,9)	1,9±0,6 (1,2–3,7)	2,0±0,8 (1,2–4,5)	1,9±0,6 (1,2–3,7)
	$D_{100\%}$	1,4±0,3 (0,9–2,1)	1,4±0,3 (0,9–1,9)	1,4±0,3 (0,9–2,1)	1,4±0,3 (0,9–1,9)
левая НКТ	$D_{2\%}$	3,4±3,2 (1,4–16,1)	2,9±1,5 (1,4–8,0)	3,3±2,5 (1,4–12,9)	2,9±1,6 (1,4–8,5)
	D_{mean}	2,1±0,9 (1,2–5,1)	1,9±0,6 (1,2–3,8)	2,0±0,7 (1,3–4,5)	1,9±0,6 (1,2–3,7)
	$D_{100\%}$	1,3±0,3 (0,9–2,0)	1,3±0,3 (0,9–1,9)	1,4±0,3 (0,9–2,0)	1,4±0,3 (0,9–1,9)
правая ВПА	$D_{2\%}$	17,8±4,4 (12,5–31,8)	12,9±2,2 (9,6–17,2)	17,6±4,4 (12,3–31,8)	9,5±2,6 (6,7–17,2)
	D_{mean}	11,5±2,1 (7,7–15,9)	9,4±1,7 (6,6–13,7)	11,7±2,1 (8,1–16,4)	7,3±1,9 (5,0–11,6)
	$D_{100\%}$	2,2±0,7 (1,2–4,0)	2,1±0,7 (1,1–3,9)	2,2±0,7 (1,2–3,8)	2,2±0,7 (1,1–3,6)
левая ВПА	$D_{2\%}$	17,5±3,5 (12,7–25,7)	13,1±2,4 (9,8–18,4)	16±3,4 (12,5–26,7)	9,6±2,7 (6,9–18,1)
	D_{mean}	11,4±2,4 (7,9–16,0)	9,7±1,9 (6,6–13,5)	11,7±2,4 (8,1–16,3)	7,5±2,1 (5,0–12,9)
	$D_{100\%}$	2,2±0,7 (1,2–4,0)	2,1±0,7 (1,2–3,9)	2,3±0,8 (1,2–3,8)	2,1±0,7 (1,2–3,7)

$D_{100\%}$ — доза, подводимая к 100 % объёма структуры интереса

Оптимизация пространственного распределения энергии излучения при реализации сосудосберегающего подхода позволила существенно снизить дозу на область сосудистых ЭрКО (таблица 7). Различия между показателями в планах СП-1 и ССП-1 по всем оцениваемым переменным за исключением D_{max} на область ЛПЧ ($p = 0,08$) были значимыми ($p < 0,05$). Схожие закономерности в редукции подводимой дозы к области базальных структур полового члена и ВПА выявлены при расчёте планов после имплантации 2,4 % SGK (СП-2 и ССП-2) ($p < 0,05$).

Особый интерес представляют результаты сравнения двух планов, рассчитанных в рамках сосудосбережения — ССП-1 и ССП-2. Формирование дополнительного пространства между предстательной железой и прямой кишкой дало существенное преимущество в достижении минимальной радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО. По всем анатомическим структурам (ЛПЧ, правая и левая НКТ, правая и левая ВПА) и всем оцениваемым переменным доказано выраженное снижение величины подводимой дозы после промежуточной имплантации ПБС. При этом максимальный дозиметрический выигрыш определён в отношении ВПА: среднее значение редукции дозы по показателям $D_{2\%}$ и D_{mean} составило $3,4 \pm 1,17$ (0,05–5,2) Гр ($p = 0,0001$) и $2,1 \pm 1,0$ (–0,7–3,6) Гр ($p = 0,0001$) для правой артерии, для левой — $3,5 \pm 1,14$ (0,3–5,3) Гр ($p = 0,0001$) и $2,2 \pm 0,8$ (0,1–3,5) Гр ($p = 0,0001$) соответственно. Положительная роль имплантации ПБС относительно снижения радиационной нагрузки на сосудистые ЭрКО демонстрируется клиническим примером, представленном на рисунке 8.

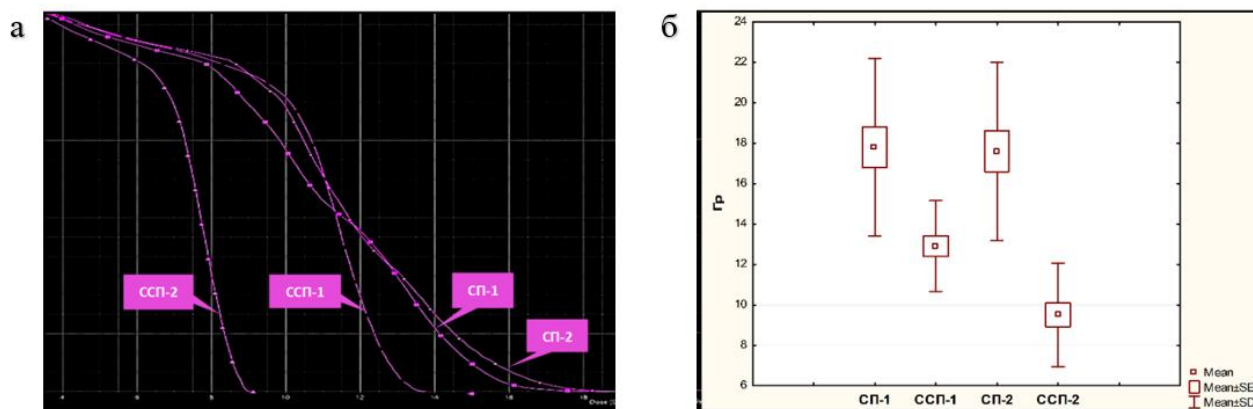


Рисунок 8 — а. Гистограмма доза – объём, описывающая величину радиационной нагрузки на область правой ВПА при различных дозиметрических планах (пациент К.); б. Средние значения переменной $D_{2\%}$ на область правой ВПА в сравниваемых планах

Таким образом, положительное влияние имплантации спейсера обусловлено оптимизацией дозиметрического плана и, как следствие, снижением нагрузки на эректильные критические органы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования дают основание к первичному внедрению в клиническую практику и дальнейшему развитию новой для российской радиационной онкологии технологии — имплантации радиопротективного спейсера.

Проведённый детальный анализ практических аспектов промежуточного введения различных биополимеров у больных РПЖ позволил разработать безопасную и эффективную процедуру, включая выбор оптимального спейсера. Это позволяет значительно расширить число медицинских учреждений, в которых данная методика может применяться, не ограничиваясь рамками специализированных федеральных центров.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальным полимером отечественного производства, для применения в качестве парапростатического биодеградируемого спейсера является 2,4 % стабилизированная гиалуроновая кислота. При введении которой отмечено практически полное отсутствие осложнений, обусловленных ее составом. Среднее 25 % увеличение объёма спейсера определяет высокую стабильность и симметричность формируемого дополнительного пространства между структурами интереса.
2. Разработана новая канюльная методика промежуточной имплантации спейсеров, позволяющая полностью исключить непреднамеренную инфильтрацию кишечной стенки, характерную для стандартного промежуточного способа введения (6,6 %) ($p=0,04$).
3. Введение 2,4 % стабилизированной гиалуроновой кислоты даже в минимальном (4 мл) количестве позволило достигнуть требуемого (≥ 1 см) расстояния между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки в 100 % случаев. Оптимальная симметричность сформированного пространства определена в интервале от

16,7 до 57 % при имплантации от 4 до 8 мл соответственно. Средняя величина снижения радиационной нагрузки на область стенки прямой кишки при имплантации 6–8 мл 2,4 % стабилизированной гиалуронованной кислоты по показателю D_{2cc} составила 31,5 %.

4. Имплантация 2,4 % стабилизированной гиалуронованной кислоты не оказывает значительного влияния на взаимную топографию предстательной железы и сосудистых критических органов. Снижение радиационной нагрузки на область сосудистых эректильных структур, главным образом внутренней половой артерии, обусловлено появлением дополнительной возможности при оптимизации дозиметрического плана, вследствие смещения передней стенки прямой кишки после имплантации спейсера.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании лучевого лечения рака предстательной железы различных групп риска независимо от метода дистанционного или внутритканевого подведения дозы следует учесть преимущества применения парапростатического биodeградируемого спейсера и информировать о них пациента. При отсутствии противопоказаний в качестве импланта целесообразно использовать 2,4 % стабилизированную гиалуроновую кислоту отечественного производства.

2. Для создания достаточного пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки, обеспечивающего эффективное снижение радиационной нагрузки на последнюю, требуется промежностное ведение 6–8 мл 2,4 % стабилизированной гиалуроновой кислоты отечественного производства. Выбор объёма спейсера зависит от индивидуальной анатомии и окончательно определяется во время имплантации.

3. С целью обеспечения безопасной промежностной установки спейсера необходимо использовать специализированное оборудование (биплановый трансректальный ультразвуковой датчик и фиксирующий его степпер). Процедура внутритканевого введения импланта должна осуществляться при помощи тупоконечной канюльной иглы. Соблюдение этих рекомендаций позволяет существенно снизить риски осложнений, в первую очередь, непреднамеренной инфильтрации стенки прямой кишки биополимером.

4. Необходимо информировать пациента о возможном положительном влиянии имплантации спейсера на сохранение эректильной функции. Планирование лучевой терапии, при наличии у пациента достаточной для половой жизни эрекции и желании сохранить её после окончания лечения, целесообразно осуществлять после промежностной имплантации ПБС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Превосходные объёмобразующие характеристики отечественного образца СГК, а также разработка новой безопасной методики имплантации биополимеров в ткани дают основание предполагать значительное расширение показаний к их клиническому использованию в радиационной онкологии в будущем. В качестве наиболее очевидных перспективных направлений дальнейшего научно-практического поиска можно определить следующие:

- оптимизация лучевого лечения рака шейки матки (снижение лучевой нагрузки на стенку прямой кишки и мочевого пузыря);
- оптимизация послеоперационной (адьювантной, спасительной) лучевой терапии РПЖ (снижение лучевой нагрузки на стенку прямой кишки);
- оптимизация нервосберегающего лучевого лечения РПЖ (временное изменение взаимной топографии предстательной железы и сосудисто-нервных пучков).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААР	—	апикально-артериальное расстояние
АБР	—	апикально-бульбарное расстояние
АКР	—	апикально-кавернозное расстояние
БАР	—	базально-артериальное расстояние
ВПА	—	внутренняя половая артерия
ИСИС	—	индекс симметричности имплантации спейсера
КМЦ	—	карбоксиметилцеллюлоза
КТ	—	компьютерная томография
КЖП	—	коллаген животного происхождения
ЛПЧ	—	луковица полового члена
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МРФП	—	максимальный размер формируемого пространства
НГК	—	нестабилизированная гиалуроновая кислота
НКТ	—	ножки кавернозных тел
ПАР	—	простато-артериальное расстояние
ПБС	—	парапростатический биodeградируемый спейсер
РИЭД	—	радиационно-индуцированная эректильная дисфункция
РПЖ	—	рак предстательной железы
СГК	—	стабилизированная (сшитая) гиалуроновая кислота
СП-1	—	первичный стандартный план, до имплантации спейсера, без снижения подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
ССП-1	—	первичный план, до имплантации спейсера, со снижением подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
СП-2	—	повторный стандартный план, после имплантации спейсера, без снижения подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
ССП-2	—	повторный план, после имплантации спейсера, со снижением подводимой дозы на область сосудистых ЭрКО
СТЛТ	—	стереотаксическая лучевая терапия
ФОИ	—	финальный объём имплантации
ЭрКО	—	эректильные критические органы
ЭФ	—	эректильная функция
СТV	—	Clinical Target Volume (клинический объём облучения)

- NCCN** — National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть)
- NICE** — National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи)
- PTV** — Planning Target Volume (планируемый объем облучения)

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Самарцева Е.Е., Арсеньев А.И., Протощак В.В., Карандашов В.К. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 797–804. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804.
2. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Новиков С.Н., Карандашов В.К., Протощак В.В., Арсеньев А.И., Ильин Н.Д., Самарцева Е.Е., Мережко Ю.О., Гозалишвили С.М., Игловиков Н.Ю. МР-семиотика результатов трансперинеального введения «спейсера» на основе синтетического коллагена животного происхождения для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 6. – С. 1039–1048. DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1039-1048.
3. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Быкова Е.С., Ильин Н.Д., Арсеньев А.И., Протощак В.В., Карандашов В.К., Лясевич Г.А., Новиков С.Н. Стереотаксическая лучевая терапия рака предстательной железы: state of the art radical treatment // Экспериментальная и клиническая урология. – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 37–49. DOI. 10.29188/2222-8543-2024-17-4-37-49.
4. Новиков Р.В., Живулина Т.В., Сысоева В.В., Протощак В.В., Карандашов В.К., Гозалишвили С.М., Новиков С.Н. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения // Онкоурология. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 67–78. DOI. 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78.
5. Новиков Р.В., Карандашов В.К., Живулина Т.В., Пономарева О.И., Буровик И.А., Тягков С.И., Кулиш А.В., Протощак В.В., Лясевич Г.А., Новиков С.Н. Непосредственные результаты промежуточной имплантации парапростатического биodeградируемого спейсера // Онкоурология. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 35–49. DOI. 10.17650/1726-9776-2025-21-1-35-49.
6. Новиков Р.В., Карандашов В.К., Лясевич Г.А., Протощак В.В., Круглова Е.С., Пономарева О.И., Буровик И.А., Тягков С.И., Кулиш А.В., Новиков С.Н.

Положительная роль промежуточной имплантации спейсера гиалуроновой кислоты в сохранении эректильной функции после лучевого лечения рака предстательной железы // XXI конгресс «Мужское здоровье» 24–26 апреля 2025 г.: Сборник трудов. – Сочи, 2025 – С. 50–51.

7. Новиков Р.В., Карандашов В.К., Лясевич Г.А., Протошак В.В., Круглова Е.С., Пономарева О.И., Буровик И.А., Тятков С.И., Кулиш А.В., Новиков С.Н. Положительное влияние имплантации парапростатического биodeградируемого спейсера на основе гиалуроновой кислоты на сохранение эректильного статуса после лучевого лечения рака предстательной железы // XXV конгресс Российского общества урологов. 11–14 сентября 2025 г.: Сборник абстрактов. – Казань, 2025 – С. 361–362.

8. **Карандашов В.К., Новиков Р.В., Круглова Е.С., Пономарева О.И., Буровик И.А., Тятков С.И., Кулиш А.В., Лясевич Г.А., Протошак В.В., Новиков С.Н.** Роль промежуточной имплантации парапростатического спейсера в сохранении постлучевого эректильного статуса // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 5. – С. 1091–1101. DOI. 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2234.

Патенты на изобретения

1. Пат. 2805644 Российская Федерация, МПК А61N. Способ снижения лучевой нагрузки на прямую кишку при лечении рака предстательной железы [текст] / Новиков С.Н., Новиков Р.В., Пономарева О.И., Ильин Н.Д., Самарцева Е.Е., Канаев С.В., Протошак В.В., **Карандашов В.К.**; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU) - № 2022129805; заявл. 16.11.2022; опубл. 23.10.2023, Бюл. №30 – 10 с.

2. Пат. 2836674 Российская Федерация, МПК А61М Способ имплантации парапростатического спейсера: / Новиков Р.В., Живулина Т.В., Новиков С.Н., Сысоева В.В., Протошак В.В., Карандашов В.К., Гозалишвили С.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU) - № 2023132223; заявл. 04.12.2023; опубл. 19.13.2025, Бюл. №8 – 9 с.

Учебные пособия

1. Новиков С. Н., Новиков Р. В., Перова Н. В., Арсеньев А. И., Самарцева Е. Е., Лушина П. А., Рогачев М. В., Протошак В. В., **Карандашов В. К.** Применение биodeградируемого гидрогеля на основе животного коллагена для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: учебное пособие для обучающихся

в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 84 с.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит всех сотрудников ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, принявших участие в исследовании.

Отдельную признательность выражаю руководству ООО «Линтекс», ООО «Гротекс», АО «БИОМИР сервис» и ООО «Терлазурра», предоставивших на безвозмездной основе образцы биополимеров для проведения данной работы.