

## Возможности применения дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря

О.И. Кит, А.П. Меньшенина, Л.Я. Розенко, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц,  
Д.И. Водолажский, М.А. Гусарева, Н.К. Гуськова, Е.В. Вереникина

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;  
Россия, 344027 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

**Контакты:** Анна Петровна Меньшенина [anna.menshenina.00@mail.ru](mailto:anna.menshenina.00@mail.ru)

**Введение.** Проведение лучевой терапии у больных раком тела и шейки матки зачастую сопряжено с развитием лучевых циститов, лечение которых носит, в основном, симптоматический характер.

**Цель исследования** – обоснование применения дендритно-клеточных вакцин в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря.

**Материалы и методы.** Проанализирована эффективность лечения поздних лучевых повреждений мочевого пузыря у 26 онкогинекологических больных после химиолучевого лечения.

**Результаты.** Доказана эффективность использования 25 000 000 аутологичной дендритно-клеточной вакцины, введенной во все вершины ромба Михаэлиса за 5 циклов с интервалом 2 нед. Эрозии слизистой оболочки, язвенные дефекты и телеангиэктазии при проведении терапии дендритными клетками купировались в 100; 81,8 и 78,6 % случаев соответственно, в контрольной группе – в 66,7; 50,0 и 30,0 % случаев ( $p < 0,05$ ). Одними из механизмов действия дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений могут быть высокая фенотипическая пластичность дендритных клеток и макрофагов и их способность проявлять такие функции, как регуляция воспалительных, противовоспалительных функций, регенерация и восстановление поврежденных тканей.

**Заключение.** Полученные результаты лечения лучевых циститов, резистентных к стандартным противовоспалительным методам воздействия, показывают очевидные преимущества иммунотерапии.

**Ключевые слова:** лучевой цистит, аутологичная дендритно-клеточная вакцина, иммунотерапия

**Для цитирования:** Кит О.И., Меньшенина А.П., Розенко Л.Я. и др. Возможности применения дендритно-клеточной вакцины в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря. Онкоурология 2018;14(4):118–23.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-118-123

### Possibilities of using dendritic cell vaccine in treatment of radiation injury of the bladder

O.I. Kit, A.P. Men'shenina, L.Ya. Rozenko, T.I. Moiseenko, E.M. Frantsyants,  
D.I. Vodolazhskiy, M.A. Gusareva, N.K. Gus'kova, E.V. Verenikina

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Liniya, Rostov-on-Don 344027, Russia

**Background.** Radiation therapy for patients with cervical and endometrial cancer is often associated with the development of radiation cystitis which is treated mainly symptomatically.

**Objective** was the rationale for dendritic cell vaccines in the treatment of the bladder damage after radiation therapy.

**Materials and methods.** The treatment effectiveness of late radiation damage to the bladder in 26 oncogynecologic patients after chemoradiotherapy was analyzed in the article.

**Results.** The effectiveness of 25.000.000 autologous dendritic cells vaccine introduced into all the tops of the rhombus of Michaelis for 5 cycles with 2-week intervals was proved. Mucosal erosions, ulcerous defects and telangiectasia during dendritic cell therapy were managed in 100, 81.8 and 78.6 % of cases, respectively, while in control – in 66.7, 50 and 30 % of cases, respectively ( $p < 0.05$ ). One of the mechanisms of action of dendritic cell vaccines in the treatment of radiation injuries may comprise a high phenotypic plasticity of dendritic cells and macrophages and their ability to regulate inflammatory and anti-inflammatory functions and regenerate and repair damaged tissues.

**Conclusion.** The results of treatment for radiation cystitis resistant to the standard anti-inflammatory therapies demonstrate the obvious benefits of immunotherapy.

**Key words:** radiation cystitis, autogenous dendritic cells vaccine, immunotherapy

**For citation:** Kit O.I., Men'shenina A.P., Rozenko L.Ya. et al. Possibilities of using dendritic cell vaccine in treatment of radiation injury of the bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):118–23.

**Введение**

Побочное действие стандартной лучевой терапии у больных раком шейки и тела матки проявляется в виде различной степени выраженности лучевых повреждений слизистой оболочки влагалища, прямой кишки и мочевого пузыря, преимущественно после контактной (внутриполостной) лучевой терапии. Частота развития лучевого цистита составляет 87,7 % [1], а клиническая симптоматика зависит от сроков возникновения и степени тяжести развития повреждения. Характерные признаки: учащенное с резями мочеиспускание, микро- и макрогематурия, выявления от легкой до тотальной телеангиэктазии с петехиями, синдром тазовой боли, умеренное уменьшение емкости мочевого пузыря до микроциста и/или его некроза с формированием свища [2–4].

Патогенетическим обоснованием лучевых эпителиитов является повреждение микроциркуляторного сосудистого русла с последующим развитием хронического воспаления, контролируемого иммунной системой. Мочеполовые дисфункции после лучевого лечения существенно влияют на качество жизни больных, достоверно снижая показатели эмоционального, социального и общего уровня здоровья. Об актуальности и трудности проблемы лечения лучевых циститов свидетельствует многочисленность предлагаемых способов консервативной терапии. При этом используется, как правило, подход, включающий методы местного воздействия (внутрипузырные инстилляции) различных лекарственных агентов с учетом патогенеза развития местных лучевых повреждений [2]. В основном лечение носит симптоматический характер.

Используют рекомбинантную супероксиддисмутазу человека, получаемую по генно-инженерной технологии с применением в качестве продуцента культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* штамм Y2134. Препарат вводят трансвагинально или трансректально в зону интереса (дно язвы, участки наибольшего фиброза, устья мочеточников) под ультразвуковым контролем с помощью аппаратов Siemens Acuson X300 и В.К. Medical 2102 EXL [5].

Для стимуляции иммунной системы при лечении поздних лучевых повреждений мочевого пузыря у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза предлагается использование препарата гепон, обладающего иммуномодулирующим и противовирусным действием [2].

Варианты консервативной терапии предполагают необходимость многократных катетеризаций мочевого пузыря. Это сопряжено с дополнительным травмированием и инфицированием слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря, что может усугубить течение лучевого цистита. При этом эффективность их невелика: в среднем у 58 % больных сохраняется отек слизистой оболочки, у 39 % — гиперемия, у 59 %

женщин — телеангиэктазии, язвы рубцуются только у 3 % пациентов [6].

Активная специфическая иммунотерапия больных является перспективной клинической разработкой последних лет [7].

**Цель исследования** — оценить клинические возможности использования вакцины на основе дендритных клеток (ДК) при лечении лучевых повреждений мочевого пузыря.

**Материалы и методы**

В исследование включены данные 26 больных, ранее получавших химиолучевое лечение по поводу местно-распространенного рака шейки и тела матки, осложнившееся лучевым повреждением мочевого пузыря (2–3 балла по классификации RTOG/EORTC). Больные разделены на 2 группы. В контрольную ретроспективную группу вошли 12 женщин, получавших традиционное лечение, включавшее внутрипузырные инстилляции 10 % димексида в объеме 20 мл, синтомициновую эмульсию и облепиховое масло. Дополнительно больным проведено по 7 превезикальных блокад по способу В.П. Задерина и М.Ф. Поляничко (1985). С этой целью к мочевому пузырю подводили лекарственный «коктейль», состоящий из 250 мл 0,5 % новокаина, 0,25 % 1,5 г метилурацила, 1000 мкг витамина В<sub>12</sub>, 125 мг гидрокортизона и 500 000 ЕД мономицина [8].

В основную группу вошли 14 женщин с исчерпанными возможностями аналогичного противовоспалительного лечения. Этим больным в качестве терапии использовали дендритно-клеточную вакцину (ДКВ), индивидуально изготовленную из 50 мл периферической крови по стандартной методике А. Воуям [9].

ДК получали из мононуклеарных клеток периферической крови больной. Использовали клеточный лизат, содержащий антигены культуры HeLa из расчета 3 клетки культуры HeLa на 1 ДК. Оценку иммунофенотипа зрелых ДК на проточном цитометре проводили с помощью меток CD45, CD3, CD4, CD8, CD16+56, CD19. Стадию созревания мононуклеаров выполняли с помощью антител к CD1a, CD11c, CD14, CD33, CD38, CD83, CD86, HLA-DR. Подсчет и оценку жизнеспособности осуществляли с применением автоматического счетчика клеток Countess и 0,4 % трипанового синего. Использовали ДК с жизнеспособностью не менее 98 % и иммунофенотипом зрелых ДК (CD14-, CD1alow, CD83high, HLA-DRhigh, CD80high, CD86high, CCR7high).

Для клинического использования от 5 до 10 × 10<sup>6</sup> ДК, ресуспендированных в 1,5 мл 0,9 % изотонического раствора NaCl, содержащего 10 % альбумина человека, переносились в ампулу. В условиях процедурного кабинета после обработки кожи крестцовой области раствором антисептика в вершины ромба Михаэлиса

(4 точки) вводили по 0,3 мл аутологичной ДКВ, суммарно 5 000 000 ДК на 1 введение.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента. Статистические гипотезы считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице представлены сравнительные сведения об эффективности стандартного и предлагаемых вариантов лечения поздних лучевых повреждений мочевого пузыря.

Анализ клинической и объективной симптоматики проводили через месяц после завершения курса противовоспалительного лечения. Необходимо указать, что нормализация частоты мочеиспускания, исчезновение резей и патологических примесей в моче наступали у больных основной группы, получавших ДКВ, практически через 1 нед после 1-го введения клеточной взвеси. Визуально наблюдалась скоропроходящая реакция в виде образования папулы, незначительной гиперемии в месте введения препарата. Отмечалась субфебрильная температура тела в течение 2–3 сут после введения вакцины. Аллергических реакций, а также других серьезных нежелательных побочных явлений не зафиксировано.

Представленные результаты лечения лучевого цистита показывают очевидные преимущества иммунотерапии. Так, при использовании ДКВ гиперемия и отек слизистой оболочки мочевого пузыря полностью исчезли у 40 % больных по сравнению с 7,1 % пациенток, получавших консервативные стандартные

методы лечения ( $p < 0,05$ ). Очевидно направленное регенерирующее воздействие ДК на стенку сосудов. Так, эрозии слизистой оболочки, язвенные дефекты и телеангиэктазии при проведении терапии ДК купировались в 100, 81,8 и 78,6 % случаях соответственно, в контрольной группе – в 66,7; 50,0 и 30,0 % случаях ( $p < 0,05$ ).

### Клинический случай

**Больная К., 1978 года рождения, находится под наблюдением Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2014 г. с диагнозом рака шейки матки рТ2aN0M0, клиническая группа 3, смешанная форма, влагалищный вариант, состояние после комплексного лечения в 2014–2015 гг. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак без ороговения с инвазией 4,5 мм, выраженной лимфоцитарной инфильтрацией; линия резекции имеет обычное строение; железистый полип с кистозным расширением просвета желез; лейомиома, диффузный эндометриоз; маточные трубы имеют обычное строение, в яичниках – фолликулярные кисты, желтые тела, эндометриоидные кисты; в лимфатических узлах – синусовый гистиоцитоз, отложение гомогенных эозинофильных масс.**

С 13.11.2014 по 22.04.2015 больной проведено стандартное комплексное лечение, включившее 1 курс неоадъювантной полихимиотерапии, нервосберегающую экстирпацию матки с придатками с верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией, адъювантное сочетанное лучевое лечение, 2 курса адъювантной полихимиотерапии.

В апреле 2016 г. пациентка обратилась в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

### Цистоскопические признаки лучевых повреждений в группах

Cystoscopy signs of radiation injuries in the groups

Анализируемый признак Analyzed sign	Контрольная группа (n = 12) Control group (n = 12)		Основная группа (n = 14) Treatment group (n = 14)	
	до лечения, n prior to treatment, n	после лечения, n (%) after treatment, n (%)	до лечения, n prior to treatment, n	после лечения, n (%) after treatment, n (%)
Гиперемия и отек слизистой оболочки Hyperemia and edema of the mucosa	12	4 (40)*	14	1 (7,1)
Эрозии слизистой оболочки Erosion of the mucosa	3	1 (33,3)	3	–
Изъязвления Ulceration	6	3 (50)*	11	2 (18,2)
Телеангиэктазии Telangiectasia	10	7 (70)*	14	3 (21,4)
Атрофия слизистой оболочки Atrophy of the mucosa	8	8 (100)	14	14 (100)

\*Достоверно при  $p < 0,05$  между сравниваемыми группами.

\*Significant difference between the compared groups at  $p < 0,05$ .

с жалобами на частое (до 20 раз в сутки) болезненное (с сильными режями, «до слез») мочеиспускание, примесь крови в моче, сухость, дискомфорт во влагалище. Со слов больной дизурические явления беспокоят с октября 2015 г. Самолечение без эффекта. По представленным выпискам из поликлиники по месту жительства проводилось противовоспалительное лечение с использованием антибиотиков, уросептиков, инстилляций в мочевой пузырь раствора димексида, фибролизующих средств, жировых и растительных препаратов. Выполнено 7 превезикальных блокад.

Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза (22.03.2016): стенки прямой и сигмовидной кишки четко визуализируются, отмечается отек слизистой оболочки, дифференцировка слоев сохранена, признаков ограничения диффузии нет. Стенки мочевого пузыря утолщены до 9 мм, объем мочевого пузыря уменьшен. В полости малого таза объемные патологические образования не определяются, данных о наличии рецидива и расширении мочеточников не получено. В параметриях наблюдается постлучевой фиброз. Заключение: цистит, ректосигмоидит.

Результаты цистоскопии (22.03.2016): уретра проходима, отмечается уменьшение емкости мочевого пузыря. На фоне воспаленной ярко гиперемированной бархатистого вида слизистой оболочки мочевого пузыря визуализируются телеангиэктазии, точечные кровоизлияния, местами обнаруживаются единичные мелкие участки изъязвления слизистой оболочки. Устья мочеточников щелевидные, расположены в типичных местах. Опухоли мочевого пузыря не выявлено. Заключение: картина соответствует катаральной с телеангиэктазиями форме лучевого повреждения мочевого пузыря.

Результаты фиброколоноскопии (23.03.2016): выраженная гиперемия, отечность и контактная кровоточивость слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки. Опухоли толстой кишки не выявлено. Заключение: картина соответствует катаральной форме лучевого колита.

Общий анализ мочи (21.03.2016): плотность 1010, уровень белка 0,033 г/л, цвет темно-желтый, эритроциты 22-24-26 в поле зрения (неизмененные), лейкоциты густо, более 100 в поле зрения, эпителий 4-4-5, солей нет.

Консилиумом специалистов Ростовского научно-исследовательского онкологического института решено провести специфическую иммунотерапию на основе ДКВ. Получено информированное добровольное согласие больной на медицинское вмешательство.

Первая ДКВ (31.03.2016): в условиях процедурного кабинета после обработки кожи крестцовой области раствором антисептика в вершины ромба Михаэлиса (в 4 точки) введено по 0,3 мл аутологичной ДКВ (суммарно 5 000 000 ДК). Визуально наблюдались реакции в виде папулы, незначительная гиперемия в месте

введения препарата. Отмечено повышение температуры тела до 37,3 °С в течение 2 сут после введения вакцины.

Вторая ДКВ (5 000 000 ДК) введена 14.04.2016. Клинически у пациентки наблюдались значительное уменьшение частоты мочеиспускания (до 7 раз в сутки), без резей, исчезновение примесей крови в моче.

Третья ДКВ (5 000 000 ДК) введена 28.04.2016, 4-я (5 000 000 ДК) — 12.05.2016; 5-я (5 000 000 ДК) — 26.05.2016.

Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Суммарно за 5 введений больная получила 25 000 000 ДК.

При контрольном обследовании в июне 2016 г. больная субъективно отмечала значительное улучшение общего состояния. Перестали беспокоить боли внизу живота, рези при мочеиспускании отсутствовали. В моче патологических примесей нет. Мочеиспускание 4–5 раз в день, свободное, безболезненное, нет дискомфорта и болей во влагалище, выделения слизистые (в том числе при половом акте).

Результаты цистоскопии (29.06.2016): уретра проходима, емкость мочевого пузыря 200 мл, устья щелевидные, расположены в типичных местах. Слизистая оболочка мочевого пузыря нормальной окраски и структуры, отмечаются единичные точечные телеангиэктазии. Патологических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря нет.

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза (28.06.2016): данных о наличии асцита не получено, матка с придатками удалена, в их проекции патологических образований нет, культя влагалища с ровными, четкими контурами, узловые субстраты и патологический кровоток не регистрируются, рецидива в малом тазу не выявлено, эхографически патологии мочевого пузыря не обнаружены.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза (29.06.2016) на стенках прямой и сигмовидной кишки дифференцировка слоев сохранена, отека слизистой оболочки не выявлено, признаков ограничения диффузии нет. Стенки мочевого пузыря толщиной 3 мм, объем мочевого пузыря 170 мл; в полости малого таза объемные патологические образования не определяются, в параметриях инфильтратов нет, данных о наличии рецидива не получено. Мочеточники не расширены. Заключение: состояние после комплексного лечения рака шейки матки, патологических изменений не выявлено.

По данным фиброколоноскопии (30.06.2016) патологических изменений слизистой оболочки толстой кишки не отмечено.

Общий анализ мочи (28.06.2016): плотность 1022, белка нет, цвет соломенно-желтый, эритроциты 0-1-1, лейкоциты 4-6-4, эпителий 1-1-0, солей нет.

Больная регулярно наблюдается в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте.

При последнем обследовании в апреле 2018 г. жалоб нет. Результаты цистоскопии (19.05.2018): цистоскоп введен свободно, слизистая оболочка мочевого пузыря нормальной окраски и структуры, имеются единичные точечные участки телеангиэктазии. Устья мочеточников щелевидные, расположены в типичных местах. Заключение: патологических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря не выявлено. Данных о наличии рецидива и прогрессировании опухолевого процесса не выявлено.

### Обсуждение

Известно, что клеточные элементы иммунного ответа подавляются супрессорным влиянием ионизирующего излучения и цитостатиков, ограничивая адекватную иммунную реакцию. Взаимодействие высокоспецифических ДК и Т-клеток организма-опухоленосителя позволяет организовать активный иммунный комплекс для терапевтических манипуляций в пользу организма, что нам и удалось при лечении лучевых циститов.

Одними из механизмов действия ДКВ в лечении лучевых повреждений могут быть высокая фенотипическая пластичность ДК и макрофагов и их способность проявлять такие функции, как регуляция воспалительных, противовоспалительных функций, регенерация и восстановление поврежденных тканей. В культуре *in vitro* при воздействии факторов роста можно получить следующие популяции макрофагов: воспалительные (M1) и противовоспалительные (M2). В *in vitro* макрофаги M2 могут быть получены обработкой интерфероном гамма, микробными антигенами, такими как липополисахариды (LPS), и/или воспалительными цитокинами, таким как TNF $\alpha$ . Эти клетки продуцируют много воспалительных цитокинов, активных форм кислорода и факторов роста, таких как VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и FGF2

(фактор роста фибробластов 2). Эта группа макрофагов может быть разделена на M2a, M2b и M2c, различающиеся по сигналам активации, рецепторам клеточной поверхности и их функциональному разнообразию. *In vitro* наивные макрофаги могут быть дифференцированы в фенотип M2a путем обработки лигандами IL-4 рецепторов, IL-4 и/или IL-13. Фенотип M2b может быть получен путем обработки иммунными комплексами в сочетании с липопротеинами типа TLL или IL-1R. Макрофаги M2c генерируются стимуляцией IL-10. Макрофаги M2a, называемые макрофагами, «заживляющими раны», выражают высокие уровни аргиназы 1 в ответ на IL-4, что позволяет им генерировать предшественники коллагенового и фибробластостимулирующего фактора, тем самым поддерживая их роль во внеклеточном создании матрицы и залечивании раны. Эта матрично-ремоделирующая роль клеток M2a позволяет им способствовать заживлению раны; M2b и M2c способствуют подавлению воспаления посредством секреции IL-10. Макрофаги M2 сохраняют значительную пластичность и, как считается, способны постоянно изменять свой фенотип в пределах фенотипов M2a–c [10, 11].

### Заключение

Таким образом, эффект лечения ДКВ лучевого цистита, резистентного к стандартным противовоспалительным методам воздействия, доказан с помощью клинических, лабораторных и лучевых методов диагностики с высокой точностью.

Проблема управляемой специфической и неспецифической иммунокоррекции только начинает развиваться, а мы стоим у истоков клинической реализации молекулярно-клеточных механизмов тканевой и внутриклеточной репарации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарарова Е.А. Патогенетические аспекты лучевого цистита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с. [Tatarova E.A. Pathogenetic aspects of radiation cystitis. Autor's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2011. 24 p. (In Russ.)].
2. Пасов В.В., Бардычев М.С., Терехов О.В. Новые подходы к лечению поздних лучевых повреждений мочевого пузыря у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза. Российский онкологический журнал 2005;(5):16–9. [Pasov V.V., Bardychev M.S., Terekhov O.V. New approaches to treatment of late radiation injury of the bladder in patients with malignant tumors of the lower pelvic organs. Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Oncological Journal 2005;(5):16–9. (In Russ.)].
3. Основы лучевой диагностики и терапии. Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. Главный редактор серии и тома акад. РАМН С.К. Терновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 972–975. [Basics of radiation diagnostics and therapy. National guidelines on radiation diagnostics and therapy. Chief Editor of the series and volume: acad. of the Russian Academy of Medical Sciences S.K. Ternovoy. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P. 972–975. (In Russ.)].
4. Дунаева Е.А., Бойко А.В., Демидова и др. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2015;60(5):59–73. [Dunaeva E.A., Boyko A.V., Demidova L.V. et al. Conservative methods of prevention and treatment of radiation complications in patients with malignant neoplasms of female genital organs. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety 2015;60(5):59–73. (In Russ.)].
5. Жариков А.А., Терехов О.В., Пасов В.В. Лечение больных с поздними лучевыми повреждениями органов малого таза с применением малоинвазивной методики под контролем ультразвука. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;1(6):31–5. [Zharikov A.A., Terekhov O.V., Pasov V.V. Ultrasound-guided mini-invasive treatment of patients with late radiation injuries to small pelvic organs. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Ger-

- tsena = Oncology. Journal Named after P.A. Herzen 2013;1(6):31–5. (In Russ.).
6. Терехов О.В, Бардычев М.С, Карякин О.Б., Пасов В.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря. Онкоурология 2005;(3):47–51. [Terekhov O.V., Bardychev M.S., Karyakin O.B., Pasov V.V. Treatment of late radiation injuries to the urinary bladder. Onkourologiya = Oncological Urology 2005;(3):47–51. (In Russ.)].
  7. Шоуа А.Б. Иммуноterapia с использованием дендритных клеток в лечении рецидивного инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 23 с. [Shoua A.B. Immunotherapy using dendritic cells in treatment of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Autor's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2009. 23 p. (In Russ.)].
  8. Задерин В.П, Поляничко М.Ф. Терапия поздних осложнений лучевого лечения больных злокачественными новообразованиями. Ростов-на-Дону, 1985. С. 13–19. [Zaderin V.P., Polyanchiko M.F. Therapy of late radiation injury in patients with malignant tumors. Rostov-on-Don, 1985. P. 13–19. (In Russ.)].
  9. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand J Clin Lab Investig Suppl 1968;97:1–9. PMID: 5707208.
  10. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. Immunity 2016;44(3):450–62. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015. PMID: 26982353.
  11. Ogle M.E., Segar C.E., Sridhar S., Botchwey E.A. Monocytes and macrophages in tissue repair: implications for immunoregenerative biomaterial design. Exp Biol Med (Maywood) 2016;241(10):1084–97. DOI: 10.1177/1535370216650293. PMID: 27229903.

**Вклад авторов**

О.И. Кит: разработка дизайна исследования;  
 А.П. Меньшенина, Л.Я. Розенко: анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;  
 Д.И. Водолазский, М.А. Гусарева, Н.К. Гуськова: получение данных для анализа;  
 Е.В. Вереникина: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

O.I. Kit: developing the research design;  
 A.P. Men'shenina, L.Ya. Rozenko: analysis of the obtained data, article writing;  
 T.I. Moiseenko, E.M. Frantsyants: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;  
 D.I. Vodolazhskiy, M.A. Gusareva, N.K. Gus'kova: obtaining data for analysis;  
 E.V. Verenikina: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

О.И. Кит/O.I. Kit: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>  
 А.П. Меньшенина/A.P. Men'shenina: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>  
 Т.И. Моисеенко/T.I. Moiseenko: <https://orcid.org/0000-0003-4037-7649>  
 Е.М. Франциянц/E.M. Frantsyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>  
 М.А. Гусарева/M.A. Gusareva: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>  
 Н.К. Гуськова/N.K. Gus'kova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>  
 Е.В. Вереникина/E.V. Verenikina: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.