

Практическая значимость использования препарата Канефрон Н для профилактики лучевых циститов у пациенток, получающих химиолучевую терапию

Н.В. Коротких^{1,2}, И.П. Мошуров^{1,2}, О.В. Андреева¹, Д.О. Загрядская¹, В.А. Андреев¹, И.Н. Куликова², Д.Ю. Каменев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

²БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

Контакты: Наталия Викторовна Коротких kornat78@mail.ru

Введение. С увеличением продолжительности жизни пациенток с раком шейки матки становятся очевидными новые медицинские и социальные проблемы, связанные с последствиями лучевой терапии. Сочетание лучевой и химиотерапии представляет собой важный компонент в лечении злокачественных новообразований половой сферы у женщин, при этом частота и тяжесть побочных эффектов возрастают. У 20–50 % пациенток возникают лучевые осложнения. В 5 % случаев это тяжелое и потенциально опасное для жизни состояние. Профилактика отрицательного влияния на мочеполовую систему у пациенток с раком шейки матки, получающих лучевую терапию на область малого таза, является актуальной задачей.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность оригинального фитотерапевтического препарата Канефрон Н, содержащего золототысячник, корень любистока и листья розмарина обыкновенного, в профилактике лучевых циститов при проведении химиолучевой терапии у пациенток с распространенным раком шейки матки.

Материалы и методы. Были включены 60 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки, получавшие радикальный курс химиолучевой терапии. Пациентки были разделены на 2 группы: основная – пациентки, которые получали растительный лекарственный препарат Канефрон Н в целях профилактики лучевых осложнений, контрольная – пациентки без симптоматического лечения. Результаты лечения указанным препаратом оценивали с помощью анкетирования, по данным клинических, лабораторных и инструментальных исследований и сравнивали с результатами лечения пациенток, которым не назначался препарат для профилактики урологических осложнений.

Результаты и заключение. Использование в сопроводительной терапии препарата Канефрон Н снижало риск и частоту развития лучевого цистита.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак шейки матки, лучевой цистит, профилактика, качество жизни

Для цитирования: Коротких Н.В., Мошуров И.П., Андреева О.В. и др. Практическая значимость использования препарата Канефрон Н для профилактики лучевых циститов у пациенток, получающих химиолучевую терапию. Онкоурология 2023;19(3):126–32. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-126-132>

The practical significance of using Canephron N medication for radiation cystitis prevention in patients undergoing radiation/chemoradiation therapy

N.V. Korotkikh^{1,2}, I.P. Moshurov^{1,2}, O.V. Andreeva¹, D.O. Zagryadskaya¹, V.A. Andreev¹, I.N. Kulikova², D.Yu. Kamenev¹

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia

Contacts: Nataliya Viktorovna Korotkikh kornat78@mail.ru

Background. With increasing life expectancy in cervical cancer patients, new medical and social problems associated with radiation therapy become apparent. The combination of radiation therapy and chemotherapy is an important therapeutic component in treatment of malignant neoplasms of the genital area in women, but the frequency and severity of side effects has been increasing. Radiation complications occur in 20–50 % of patients. In 5 % of patients, they can represent a severe and potentially life-threatening condition. Prevention of negative effects on the genitourinary system in cervical cancer patients receiving radiation therapy on the pelvis is a matter of importance.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of a phytotherapeutic preparation Canephron N containing centaury, lovage root, rosemary leaves in the prevention of radiation cystitis during chemoradiotherapy in patients with advanced cervical cancer.

Materials and methods. The study included 60 patients with locally advanced cervical cancer receiving radical chemoradiotherapy. The patients were divided into 2 groups: treatment group consisting of patients receiving phytotherapeutic preparation Canephron N for prevention of radiation complications, and control group consisting of patients not receiving symptomatic treatment. The treatment results were evaluated using questionnaires, clinical, laboratory and instrumental studies. The obtained data were compared with the results of treatment of the control group which were not prescribed a medication for prevention of urological complications.

Results and conclusion. The use of Canephron N in accompanying therapy had significantly decreased the risk and incidence of radiation cystitis.

Keywords: radiation therapy, cervical cancer, radiation cystitis, prevention, quality of life

For citation: Korotkikh N.V., Moshurov I.P., Andreeva O.V. et al. The practical significance of using Canephron N medication for radiation cystitis prevention in patients undergoing radiation/chemoradiation therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):126–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-126-132>

Введение

Лучевая терапия — один из ведущих методов лечения злокачественных новообразований органов малого таза у женщин. Ее роль особенно велика при местно-распространенных формах рака, когда данный вид специализированного лечения является единственным способом воздействия на опухолевый очаг [1, 2]. У 20–50 % пациенток возникают ранние лучевые осложнения урологического характера, что обусловлено облучением тканей и органов малого таза высокими терапевтическими дозами [3]. Поздний лучевой цистит в 2 раза чаще возникает у тех, кто ранее перенес острый цистит. Развитие ранних лучевых осложнений снижает эффективность лечения в связи с вынужденными перерывами, а порой может приводить к отмене терапии [4, 5].

В основе патогенеза лучевого цистита лежит развитие фиброзно-склеротических процессов в органах мочевыделительной системы с одновременным снижением репаративных возможностей тканей, подвергнутых лучевому воздействию (рис. 1) [6, 7].

Традиционная сопроводительная терапия для пациенток данной категории (антисептики, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, инстилляции мочевого пузыря лидокаином) приносит временное облегчение. Лучевые циститы вызывают дизурические расстройства, которые существенно снижают качество жизни, а в некоторых случаях могут угрожать жизни больных [8–10]. Острый лучевой цистит обусловлен поражением слизистой оболочки мочевого пузыря и характеризуется гиперемией, отеком

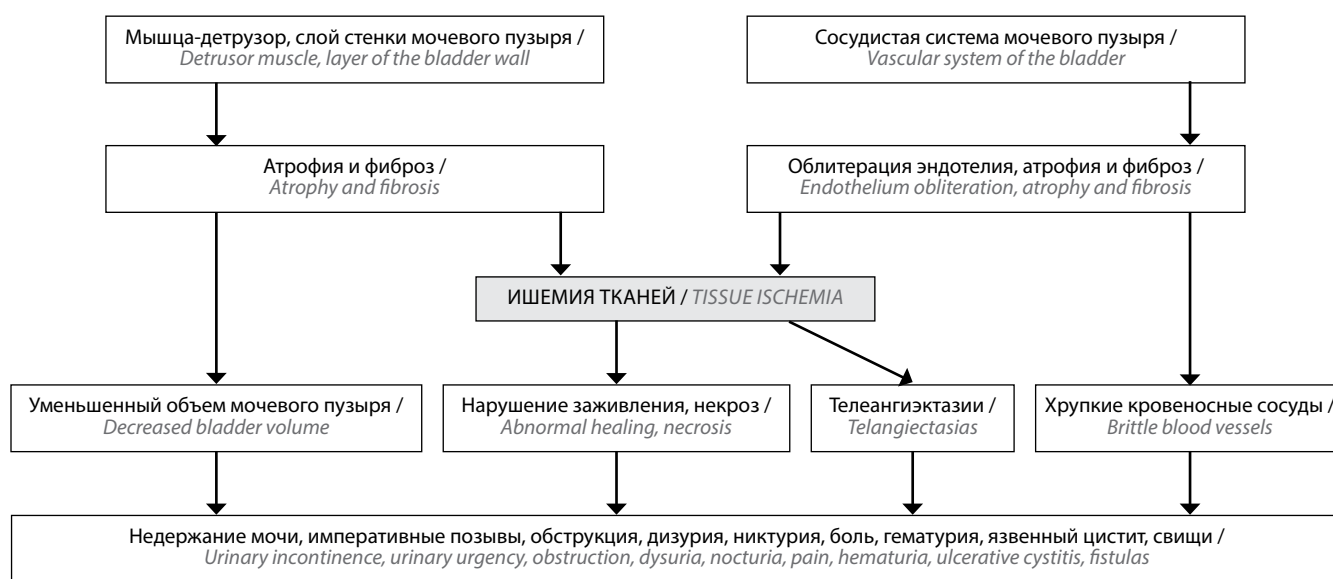


Рис. 1. Патогенез развития лучевого цистита
Fig. 1. Pathogenesis of radiation cystitis

и воспалением. Нарушается физиологический уротелиальный барьер, что при контакте с мочой приводит к вторичному повреждению более глубоких тканей и распространению воспаления [11]. Каскад патологических реакций вызывает нарушение микроциркуляции органа, что является причиной выраженной дисфункции эндотелия [12, 13]. Деструктивное влияние лучевого воздействия на стенку мочевого пузыря определяет развитие дистрофических, сосудистых, склеротических процессов, что приводит к болевым ощущениям при мочеиспускании, увеличению числа микций, никтурии, задержке или недержанию мочи [14].

Из-за нарушения заживления тканей лечение урологической токсичности является непростой задачей и часто требует сложных методов реконструкции. Недостаточный эффект стандартных лечебных мероприятий диктует необходимость разработки профилактического направления в современной онкогинекологии, основанного на защите клеточных элементов стенки мочевого пузыря в процессе проведения специализированного противоопухолевого лечения [15].

С этой целью нами был выбран растительный лекарственный препарат Канефрон Н (Бионорика СЕ, Германия), содержащий траву золототысячника, корень любистока лекарственного, листья розмарина обыкновенного. Препарат рекомендован Минздравом России для лечения и профилактики цистита [16]. Достоинством препарата является сочетание противомикробного и противовоспалительного эффектов, что особенно важно для купирования нежелательных реакций со стороны мочевыводящих путей при воздействии лучевой терапии. Кроме этого, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий.

В последнее время появляются данные об использовании препарата Канефрон Н для лечения урологических и нефрологических заболеваний различной этиологии [17–20]. Активные вещества в составе препарата (эфирные масла, горечи, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды и другие компоненты) оказывают антибактериальное, противовоспалительное, спазмолитическое действие, потенцируют эффект проводимой симптоматической терапии.

Цель исследования — оценка эффективности применения растительного лекарственного препарата Канефрон Н в качестве профилактики лучевых циститов при проведении лучевой терапии на органы малого таза.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки, получавшие радикальный курс химиолучевого лечения. У всех женщин был диагностирован плоскоклеточный рак

шейки матки различной степени дифференцировки. Средний возраст пациенток составил 51,4 (29–66) года.

Пациентки были разделены в соотношении 1:1 на 2 группы. В 1-ю (основную) группу вошли 30 пациенток, которые в целях профилактики лучевых осложнений со стороны мочевыводящих путей получали растительный лекарственный препарат Канефрон Н по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении всего курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), составляющего 30 дней. Во 2-ю (контрольную) группу включены 30 пациенток, которые симптоматического лечения для профилактики урологических осложнений не получали.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе с использованием метода ротационного объемно-модулированного облучения (VMAT) на область малого таза. Разовая доза составляла 2 Гр за фракцию в режиме облучения 5 раз в неделю, суммарная доза — 46 Гр. Одновременно с ДЛТ пациентки получали химиотерапию (еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м²) с последующей брахитерапией.

Нежелательные явления и переносимость лечения оценивали с помощью опроса, анализа записей индивидуальной карты наблюдения за пациентом и по данным лабораторных и инструментальных методов обследования. Алгоритм диагностических исследований больных представлен на рис. 2.

Оценку жалоб пациентки проводили самостоятельно, заполняя валидированную русскоязычную версию шкалы оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score, ACSS) до начала лечения, на 10-м сеансе ДЛТ (день 15) и по ее окончании (день 30) [16].

Оценивали данные лабораторно-инструментального обследования (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови) в динамике 1 раз в 7 дней, ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря.

Эхографическое исследование проводили по стандартной методике трансабдоминальным и трансвагинальным доступами на ультразвуковом сканере Hitachi Arietta V70 с применением конвексных датчиков 1–5 и 2–10 МГц соответственно. Мультипараметрическое эхографическое исследование мочевого пузыря включало определение формы, размера мочевого пузыря, толщины стенки, оценку наличия или отсутствия объемных образований, характеристику содержимого, оценку наличия взвеси, количества остаточной мочи после опорожнения. Исследование проводили до начала лечения, на 10-м сеансе ДЛТ (день 15, II этап) и по ее окончании (день 30, III этап).

Также по окончании лучевой терапии проводили оценку урологических осложнений с использованием шкал Онкологической группы лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)

ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ / CHEMORADIATION TREATMENT

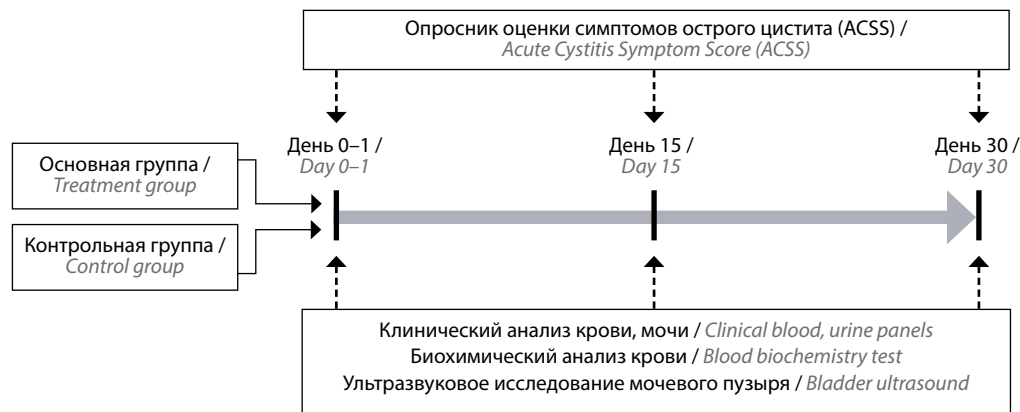


Рис. 2. Дизайн исследования
Fig. 2. Study design

и общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) [21].

Таким образом, критериями оценки эффективности профилактического сопровождения препаратом Канефрон Н считали данные анкетирования (степень болевых ощущений и частота мочеиспусканий), степень лейкоцитурии по общему анализу мочи, результаты УЗИ и цистоскопии, оценку качества жизни (шкала ACSS, раздел Quality of life).

Результаты

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата Канефрон Н во время проведения химиолучевого лечения.

Частота развития лучевых циститов, обострения хронических циститов, а также ранних лучевых реакций в контрольной группе была значительно выше, чем в основной, что потребовало назначения антибактериальной терапии. Так, в контрольной группе лучевые циститы I–II степеней тяжести по шкале RTOG были зафиксированы у 37 % больных, в основной группе – у 11 % ($p < 0,0124$) (табл. 1). При этом в основной группе циститы были только легкой степени (G_1); в контрольной группе циститы степени G_1 зарегистрированы у 29 %, G_2 – у 13 % пациенток. Также наблюдалась корреляция жалоб больных со степенью лейкоцитурии. Лейкоцитурия у пациенток контрольной группы достигала 30–35 в поле зрения, что служило причиной назначения антибактериальных препаратов; в основной группе их назначение не потребовалось.

Таблица 1. Частота развития лучевых циститов по шкале RTOG, n (%)
Table 1. Frequency of radiation cystitis development per the RTOG scale, n (%)

Лучевые осложнения Radiation complications	Основная группа (n = 30) Treatment group (n = 30)	Контрольная группа (n = 30) Control group (n = 30)
Отсутствуют Absent	26 (89)	19 (63)
Учащение мочеиспускания или никтурия с удвоением частоты мочеиспускания по сравнению с исходным состоянием. Дизурия и императивные позывы, не требующие медикаментозного лечения Increased micturition frequency or nocturia with double frequency compared to the initial condition. Dysuria and urinary urgency not requiring medication	4 (11)	8 (27)
	$p < 0,0124$	
Учащение мочеиспускания или никтурия с частотой менее 1 раза в час. Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, спазмы мочевого пузыря, требующие использования местных анестетиков (например, пиридиум) Increased micturition frequency and nocturia with frequency below 1 time per hour. Dysuria, urinary urgency, bladder spasms requiring local anesthetics (for example, Pyridium)	—	3 (10)

Окончание табл. 1
End of table 1

Лучевые осложнения Radiation complications	Основная группа (n = 30) Treatment group (n = 30)	Контрольная группа (n = 30) Control group (n = 30)
Учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия каждый час или чаще, дизурия, боли внизу живота или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного использования наркотических анальгетиков, гематурия с выделением сгустков крови Increased micturition frequency, urinary urgency, nocturia every hour or more frequently, dysuria, pelvis pain or bladder spasms requiring regular use of narcotic analgesics, hematuria with blood clots	—	—
Гематурия, требующая переливания крови, острая задержка мочи, не связанная с прохождением сгустков, изъязвление, некроз Hematuria requiring blood transfusion, acute urinary retention not associated with clot passage, ulceration, necrosis	—	—

Примечание. RTOG — Онкологическая группа лучевой терапии.
Note. RTOG — Radiation Therapy Oncology Group.

При первичном проведении эхографического исследования (до лучевой терапии) утолщения стенки мочевого пузыря у пациенток обеих групп не выявлено. Объем мочевого пузыря варьировал от 250 до 470 см³. После мочеиспускания количество остаточной мочи было в пределах нормы. Важно отметить, что трансвагинальный доступ УЗИ обеспечивал более четкую и точную визуализацию стенок мочевого пузыря за счет детальной оценки изучаемой картины, архитектоники стенки мочевого пузыря, определения точных ее размеров. Эхоструктурные данные II и III этапов УЗИ представлены в табл. 2.

Одним из важных критериев эффективности проводимого профилактического лечения является качество жизни. По данным анкетирования (шкала ACSS, раздел Quality of life), в основной группе пациентки оценивали

качество жизни значительно выше, чем в контрольной. В основной группе показатель качества жизни составил 2,9 балла, в контрольной — лишь 2,3 балла ($p < 0,0123$) (рис. 3).



Рис. 3. Показатели качества жизни по шкале оценки симптомов острого цистита (ACSS)

Fig. 3. Quality of life parameters per the Acute Cystitis Symptom Score (ACSS)

Таблица 2. Эхоструктурные изменения мочевого пузыря

Table 2. Echostructural changes in the bladder

Признак цистита по данным ультразвукового исследования Sign of cystitis per ultrasound	Основная группа (n = 30) Treatment group (n = 30)		Контрольная группа (n = 30) Control group (n = 30)	
	II этап Stage II	III этап Stage III	II этап Stage II	III этап Stage III
Утолщение стенки мочевого пузыря до 6–8 мм Thickening of the bladder wall up to 6–8 mm	—	—	6	8
Снижение емкости мочевого пузыря менее 150 см ³ Decrease in bladder volume below 150 cm ³	3	1	7	6
Неоднородное содержимое Heterogenous contents	5	2	8	9
Объем остаточной мочи более 10 % от исходного Post-void residual volume above 10 % of the baseline	4	1	6	6
Дискомфорт при трансвагинальном исследовании Discomfort during transvaginal exam	1	—	7	5

Заключение

Цистит, как правило, является неизбежным осложнением лучевой терапии злокачественных новообразований органов малого таза. Возникающие реакции со стороны мочевыделительной системы нередко могут приводить к вынужденным перерывам в лечении, тем самым снижая эффективность лучевой терапии [4]. Профилактику цистита с помощью применения оригинального расти-

тельного лекарственного препарата Канефрон Н во время проведения лучевой терапии можно считать патогенетически обоснованной, что подтверждается данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. По нашему мнению, Канефрон Н может быть рекомендован в качестве препарата выбора у пациенток, получающих химиолучевую терапию на область малого таза, для профилактики развития лучевых циститов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А., Беспалова Т.В., Чибулаева Е.В. Анализ нефроурологической заболеваемости по результатам диспансеризации организованного населения. Медицинская наука и образование Урала 2018;(4):126–8. Berdichevskiy V.B., Berdichevskiy B.A., Bepalova T.V., Chibulaeva E.V. Analysis of nephrological morbidity based on results of the organized population medical examination. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education in the Urals 2018;(4):126–8. (In Russ.).
2. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. Мир медицины 2000;(7–8):12–4. Zharinov G.M., Vinokurov V.L., Zaikin G.V. Radiation injuries of the rectum and bladder in patients with cervical cancer. Mir meditsiny = World of Medicine 2000;(7–8):12–4. (In Russ.).
3. Гордеев С.С., Иванов В.А., Расулов А.О. и др. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2016;61(6):57–63. Gordeev S.S., Ivanov V.A., Rasulov A.O. et al. Chemoradiation therapy for complicated locally advanced and recurrent rectal cancer. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 2016;61(6):57–63. (In Russ.).
4. Delaney G., Jacob S., Barton M. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part I – malignancies of the cervix, ovary, vagina and vulva. Cancer 2004;101(4):671–81. DOI: 10.1002/cncr.20444
5. Mendenhall W.M., Henderson R.H., Costa J.A. et al. Hemorrhagic radiation cystitis. Am J Clin Oncol 2015;38(3):331–6. DOI: 10.1097/JCO.000000000000016
6. Каприн В.А. Теоретическая схема хронического патологического процесса. Российский медицинский журнал 2006;(2):50–2. Kaprin V.A. Theoretical scheme of chronic pathological process. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medicine 2006;(2):50–2. (In Russ.).
7. Zwaans B.M.M., Lamb L.E., Bartolone S. et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. Int Urol Nephrol 2018;50(10):1745–51. DOI: 10.1007/s11255-018-1970-2
8. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Микроциркуляция в «горячих зонах» мочевого пузыря при лучевом цистите. Материалы Международного междисциплинарного симпозиума «Хроническая тазовая боль». Нижний Новгород, 16–17 июня 2008 г. С. 21–23. Streltsova O.S., Krupin V.N. Microcirculation in the bladder “hot spots” in radiation cystitis. Proceedings of the International Multidisciplinary Symposium “Chronic Pelvic Pain”. Nizhny Novgorod, June 16–17 2008. Pp. 21–23. (In Russ.).
9. Ceradini D.J., Kulkarni H., Callaghan M.J. et al. Progenitor cell/trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF. Nat Med 2004;10(8):858–64. DOI: 10.1038/nm1075
10. Ma J.L., Hennessey D.B., Newell B.P. et al. Radiotherapy-related complications presenting to a urology department: a more common problem than previously thought? BJU Int 2018;121(Suppl. 3):28–32. DOI: 10.1111/bju.14145
11. Denton A.S., Clarke N., Maher J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. Cochrane Database Syst Rev 2002;2002:CD001773. DOI: 10.1002/14651858.CD001773
12. Кочеров А.А., Кочерова Е.В. Применение «УРО-ГИАЛ» в лечении стойкой дизурии у больных с хроническим циститом. Урологические ведомости 2015;(1):103–4. Kocherov A.A., Kocherova E.V. Use of URO-HYAL in treatment of constant dysuria in patients with chronic cystitis. Urologicheskie vedomosti = Urology Reports 2015;(1):103–4. (In Russ.).
13. Тарарова Е.А., Крупин В.Н., Стрельцова О.С. Динамика состояния слизистой оболочки мочевого пузыря в процессе лучевого лечения. Материалы Международного междисциплинарного симпозиума «Хроническая тазовая боль». Нижний Новгород, 16–17 июня 2008 г. С. 23–27. Tararova E.A., Krupin V.N., Streltsova O.S. Dynamics of the mucosa condition during radiation treatment. Proceedings of the International Multidisciplinary Symposium “Chronic Pelvic Pain”. Nizhny Novgorod, June 16–17 2008. P. 23–27. (In Russ.).
14. Pan Y.T., Lavelle J.P., Bastacky S.I. et al. Detection of tumorigenesis in rat bladders with optical coherence tomography. Med Phys 2001;28(12):2432–49. DOI: 10.1118/1.141872
15. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
16. Клинические рекомендации. Цистит у женщин. 2023. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. Clinical guidelines. Cystitis in women. 2023. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. (In Russ.).
17. Каприн А.Д., Семин А.В., Костин А.А. Эффективность препарата Канефрон Н у онкологических больных, получающих лучевую терапию на органы малого таза. Русский медицинский журнал 2007;15(4):18–22. Kaprin A.D., Semin A.V., Kostin A.A. Effectiveness of Canephron N medication in oncological patients receiving radiation treatment on the pelvic organs. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal 2007;15(4):18–22. (In Russ.).
18. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Возможности применения препарата Канефрон Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций. Эффективная фармакотерапия 2012;(42):44–51. Martov A.G., Ergakov D.V. Capabilities of using Canephron N medication in rehabilitation of patients after endoscopic surgeries. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2012;(42):44–51. (In Russ.).

19. Amdii R.E., Al-Shukri S.K., Kuzmin I.V. et al. Use of Canephron N in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologicheskie Vedomosti* 2016;(6):16–22.
20. Nausch B., Pace S., Pein H. et al. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine* 2019;60:152987 DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152987
21. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C

Вклад авторов

Н.В. Коротких: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, анализ данных литературы, написание текста статьи;
И.П. Мошуров: научное редактирование текста статьи, общее руководство работой, окончательное редактирование и одобрение текста статьи;

О.В. Андреева: получение и анализ данных, написание текста статьи;

Д.О. Загрядская, В.А. Андреев, И.Н. Куликова, Д.Ю. Каменев: клиническая работа с пациентами, получение данных.

Authors' contributions

N.V. Korotkikh: developing the research design, data acquisition and analysis, literature data analysis, article writing;

I.P. Moshurov: article scientific editing, general supervision, final editing and approval of the article;

O.V. Andreeva: data acquisition and analysis, article writing;

D.O. Zagryadskaya, V.A. Andreev, I.N. Kulikova, D.Yu. Kamenev: clinical work with patients, obtaining data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Коротких / N.V. Korotkikh: <https://orcid.org/0000-0002-0308-513X>

И.П. Мошуров / I.P. Moshurov: <https://orcid.org/0000-0003-1333-5638>

О.В. Андреева / O.V. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0002-0234-5059>

Д.О. Загрядская / D.O. Zagryadskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8869-0787>

В.А. Андреев / V.A. Andreev: <https://orcid.org/0009-0005-6833-8440>

И.Н. Куликова / I.N. Kulikova: <https://orcid.org/0000-0003-0991-9374>

Д.Ю. Каменев / D.Yu. Kamenev: <https://orcid.org/0000-0001-9774-9496>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Публикация подготовлена при поддержке компании ООО «Бионорика».

Funding. The publication was supported by BIONORICA.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования утвержден комитетом по этике ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Протокол № 3 от 24.05.2022.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 3 dated 24.05.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 15.08.2023. **Принята к публикации:** 08.09.2023.

Article submitted: 15.08.2023. **Accepted for publication:** 08.09.2023.