

НОРМАЛИЗАЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Громыко В.В., Семак Г.Р.

УО "Белорусский государственный медицинский университет"

Онкопатология в настоящее время является одной из ведущих причин смертности в мире. Существует огромное количество методов лечения новообразований, позволяющих добиться

регресса и даже ремиссии, поэтому в данный момент особенно остро встаёт вопрос не только об излечении, но и о качестве жизни после получения пациентом противоопухолевого лечения. Одним из основных направлений лечения злокачественных новообразований является лекарственная терапия, которая посредством множества механизмов приводит к повреждению глазной поверхности и развитию хронических дистрофических заболеваний роговицы (ХДЗР). Наибольшую угрозу для роговицы представляют ингибиторы эпидермального фактора роста (EGFR), так как большое количество EGFR экспрессируется на глазной поверхности и в периорбитальных тканях. Соответственно, при использовании препаратов данной группы происходит ингибирование EGFR не только в опухолевой ткани, но и в структурах поверхности глаза, что приводит к разрушению эпителия роговицы и неустойчивости её даже к привычным раздражителям. К последствиям применения ингибиторов EGFR является развитие кератитов, болезни сухого глаза (БСГ), реакций отторжения трансплантата. Ингибирование экспрессии EGFR приводит также к трихиазу, что вызывает дополнительное механическое повреждение роговицы.

Подавление EGFR также ингибирует развитие и восстановление мейбомиевых желез, что дополнительно приводит к нарушению липидного слоя слёзной пленки и, как следствие, ХДЗР [2]. Некоторые биологические противоопухолевые препараты (например, ниволумаб) могут осложнять течение уже имеющихся ХДЗР вплоть до язв и перфораций роговицы [3]. Многие химиотерапевтические препараты, такие, как оксалиплатин, циклофосфан, цитарабин, доцетаксел, приводят к развитию блефароконъюнктивитов.

Также к ХДЗР приводит гормональная терапия (анастрозол). Механизмы влияния данного лекарственного препарата на глазную поверхность в настоящее время досконально не изучены [4]. Таким образом, многие лекарственные противоопухолевые препараты, включая биотерапию, приобретающую в настоящее время всё большую распространённость, оказывают негативное воздействие на глазную поверхность, вызывая не только развитие ХДЗР, но и осложнённое их течение, а также определённые трудности оперативной коррекции данных состояний. Поэтому особенно важна разработка малоинвазивных методов восстановления глазной поверхности у пациентов после лекарственной противоопухолевой терапии.

Целью исследования стала экспериментальная разработка метода активации регенерации глазной поверхности путём воздействия низкомолекулярного натрия гиалуроната (НМ-NaГ) на стромальные клетки (СК), которые в огромном количестве содержатся на глазной поверхности и играют важнейшую роль в её регенерации.

Для оценки влияния НМ-NaГ на СК по модели Г.Р. Семак был воспроизведён клеточный эксперимент [1]. Для этого были культивированы стволовые клетки на среде с 1%-НМ-NaГ (концентрация в среде составила 0,05%) , а также на среде без добавления гиалуроната натрия. Оценка результатов проводилась по количеству культивированных клеток и их морфологии спустя 3 суток.

В результате эксперимента на третий день культивирования был выявлен более активный рост мезенхимальных СК на среде с 1%-НМ-NaГ (количество клеток на среде с НМ-NaГ составило $120,75 \pm 4,50$, а на среде без НМ-NaГ - $110,75 \pm 4,50$). По морфологическим свойствам мезенхимальных СК также наблюдались отличия. Клетки, культивированные в присутствии натрия гиалуроната приобретали более удлинённые и утолщённые псевдоподии, а также отсутствовали клетки, отлипшие от дна культурального флакона, что свидетельствует об их активном росте и отсутствии нежизнеспособных округлых клеток. Пролиферации не наблюдалось. Эксперимент подтвердил способность НМ-NaГ поддерживать оптимальное микроокружение СК, тем самым способствуя улучшению их количественного и качества. Важной частью исследования стало изучение пролиферативного эффекта НМ-NaГ. Его отсутствие делает возможным применение данного препарата для лечения ХДЗР у пациентов со злокачественными новообразованиями без риска их прогрессирования.

Таким образом, было доказано, что гиалуроновая кислота, являясь важнейшим компонентом нормального микроокружения стромальных клеток, определяет их длительную и качественную жизнь без усиления пролиферации, что делает её применение оптимальным методом восстановления глазной поверхности пациентов после лекарственной терапии онкологических заболеваний без опасения их прогрессии. В настоящее время ведётся клиническое исследование применения НМ-NaГ в виде субконъюнктивальных инъекций для лечения данной группы офтальмологических пациентов.

Список литературы.

1. Семак, Г. Р. Клиническое и экспериментальное обоснование патогенетических методов лечения хронических дистрофических заболеваний роговицы : специальность 14.01.07 «глазные болезни» : Автореферат на соискание доктора медицинских наук / Семак, Г. Р. ; Белорусский государственный медицинский университет. — Минск, 2022. — 47 с.

2. Ma KS, Tsai PF, Hsieh TY, Chodosh J. Ocular surface complications following biological therapy for cancer. *Front Toxicol.* 2023 Jun 22;5:1137637. doi: 10.3389/ftox.2023.1137637. PMID: 37424746; PMCID: PMC10324604.

3. Nguyen AT, Elia M, Materin MA, Sznol M, Chow J. Cyclosporine for Dry Eye Associated With Nivolumab: A Case Progressing to Corneal Perforation. *Cornea.* 2016 Mar;35(3):399-401. doi: 10.1097/ICO.0000000000000724. PMID: 26771550.

4. Vitiello L, Lixi F, Coco G, Giannaccare G. Ocular Surface Side Effects of Novel Anticancer Drugs. *Cancers (Basel).* 2024 Jan 13;16(2):344. doi: 10.3390/cancers16020344. PMID: 38254833; PMCID: PMC10814578.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
МОЛОДЁЖНОГО ФОРУМА



СТАВРОПОЛЬ, 2024