

черевну стінку катетер фіксують до шкіри, лапаротомну рану ушивають пошарово наглухо.

Для катетеризації використовували поліхлорвініловий катетер для епідуральної анестезії, довжиною 1 м № 16—17 із зовнішнім діаметром 1,0—1,2 мм.

Перевагою даного способу катетеризації, який забезпечує максимальну терапевтичну концентрацію хемопрепарату в органі-мішені й у зоні лімфогенного метастазування у ворота печінки, є можливість проведення повторних курсів поліхемотерапії при відсутності тромболітичних ускладнень.

У всіх випадках катетеризації судин інтраопераційно здійснювали хроматоскопічний контроль правильності встановлення катетера, для чого у встановлений і фіксований катетер повільно вводили 1 % розчин метиленової сині, при цьому як розчинник застосовували 5 % розчин глюкози. Як правило, через 10—15 с наставало забарвлення зони, яка кровопостащується катетеризованою судиною. За необхідності встановлення катетера коригували. Введення метиленової сині є додатковим лікувальним заходом, оскільки ця контрастна речовина має бактерицидний та бактеріостатичний ефект. Наявність сапрофітної флори у вмісті жовчних проток (у 17,2 % випадків) дозволила включити до лікувальної стратегії поряд із внутріартеріальним введенням хемопрепаратів введення антибіотиків широкого спектра дії — цефалоспоринів, фторхінолонів [1, 4, 5].

Курс внутріартеріальної хемотерапії починали з третього-п'ятого дня після операції, із відновленням перистальтики кишечника.

Внутріартеріальну хемотерапію проводили за модифікованою схемою, розробленою у Донецькому обласному протипухлинному центрі. Найчастіше як препарат першої лінії використовували 5-фторурацил. Комплексне лікування пацієнтів дослідної групи передбачало проведення до чотирьох послідовних курсів внутріартеріальної поліхемотерапії. За даними ДОПЦ, найоптимальнішим є введення хемопрепаратів за принципом «один день — один препарат». При цьому щодня в режимі безперервної тривалої інфузії з використанням дозаторів лікарських речовин ДШ-07 або UN2/50 вводили добову дозу препарату зі збереженням курсової дози.

Таким способом проліковано 65 хворих. Ускладнень від виймання катетера і тривалого його перебування у власній печінковій артерії не було.

Отже, з одного боку, забезпечується можливість транспортування протипухлинних препаратів безпосередньо до органа-мішені, а з іншого боку, відмежується препарована артеріальна судина від вільної черевної порожнини. Тобто мета досягається завдяки мобілізації правої шлунково-сальникової артерії в дистальному напрямку з попереднім пересіченням судини.

Новим у запропонованому рішенні є формування мобілізованої кукси судини для катетеризації. Таким чином, практично виключається можливість розвитку кровотечі й утворення гематом при вийманні кате-

тера, а також зміна положення антрального відділу шлунка.

Переваги заявленого способу полягають у забезпеченні максимальної безпеки і зниженні ризику розвитку кровотечі або утворення гематоми при вийманні катетера після закінчення лікування та відсутності тромбоемболічних ускладнень.

### Література

1. Малиновский Н.Н., Северцев А.Н., Брехов Е.И. и др. // *Кремлев. мед. клин. вестн.* – 2000. – № 2. – С. 7–12.
2. Гаспарян С.А., Островерхов Г.Е., Трапезников Н.Н. *Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей.* – М.: Медицина, 1979. – С. 124–126.
3. Ганцев Ш.Х. *Онкология: Учебник.* – М.: Мед. информ. агент., 2004. – 516 с.
4. Комаров Ф.И., Хазанов А.И., Калинин А.В. и др. *Болезни органов пищеварения и системы крови / Под ред. Ф.И. Комарова.* – М.: Медицина, 1996. – 528 с.
5. Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. *Практическая онкология: избранные лекции.* – СПб: Центр ТОММ, 2004. – 784 с.

Е.А. Дьоміна<sup>1</sup>, В.С. Іванкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

<sup>2</sup> Національний інститут раку, Київ

### Експериментальне обґрунтування використання інозину в радіаційній онкології

### Experimental substantiation of Inosine application in radiation oncology

**Summary.** Radioprotective effect of Inosine was established at the level of human somatic cells. The expediency of its application in radiation oncology is substantiated.

**Key words:** radioprotector, Inosine, radiation induced chromosomal aberrations.

**Резюме.** На хромосомном уровне соматических клеток человека установлен радиопротекторный эффект препарата «Инозин»; аргументирована целесообразность его применения в радиационной онкологии.

**Ключевые слова:** радиопротектор, инозин, радиационно-индуцированные аберрации хромосом.

**Ключові слова:** радіопротектор, інозин, радіаційно-індуковані аберації хромосом.

Захист нормальних органів і тканин, що потрапляють у зону терапевтичного опромінення, з метою профілактики розвитку променеви́х ускладнень, залишається актуальним завданням радіаційної онкології. Складність остаточного вирішення даного завдання пов'язана, насамперед, із пошуком та використанням нетоксичних радіопротекторів, а також з недостатньою їх ефективністю при фракціонованих режимах терапевтичного опромінення [1–3]. До ефективних модифікаторів правомірно віднести використуваний у кардіологічній практиці інозин (комерційна назва рибоксин), який підтримує енергетичний баланс у тканинах. Підвищуючи рівень АТФ, цей препарат стимулює пострадіаційне відновлення, а також інші метаболічні процеси в організмі [4, 5].

Вплив інозину на рівень та спектр радіаційно-індукованих аберацій хромосом (середньогрупові значення)

Доза, Гр	Цитогенетичні показники (на кожні 100проаналізованих метафаз)					
	Частота абераційних метафаз, %	Загальна частота аберацій хромосом	Аберації хромосомного типу	Дицентрики	Аберації хроматидного типу	Делеції
0,1	6,06 ± 0,60	6,06 ± 0,60	2,99	0,3	3,07	3,0
Ін + 0,1	1,3 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,06	0,2	0,6	0,6
0,2	7,0 ± 1,6	7,06 ± 1,60	3,26	0,5	3,8	3,6
Ін + 0,2	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,4	1,60	0,5	1,1	0,75
0,3	7,5 ± 1,0	7,76 ± 1,0	4,16	0,9	3,6	3,4
Ін + 0,3	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,6	1,20	0,2	1,0	0,8
0,5	10,9 ± 1,4	11,3 ± 1,40	5,23	1,3	5,9	5,6
Ін + 0,5	3,5 ± 1,0	4,5 ± 1,0	3,50	1,5	1,0	0,5
1,0	17,4 ± 1,5	18,6 ± 1,8	11,40	5,4	7,2	6,8
Ін + 1,0	14,8 ± 1,1	15,5 ± 1,0	8,60	4,2	6,7	6,0

Примітка. Ін — інозин.

Метою нашої роботи було дослідити модифікувальний (захисний) вплив інозину на хромосомному рівні опроміненних соматичних клітин людини.

Використано тест-систему культури лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) людини (56 спостережень). Культивування ЛПК, приготування препаратів метафазних хромосом і аналіз хромосомних аберацій проводили за загальноприйнятою методикою [6, 7]. Цитогенетичний аналіз виконували в першому мітозі з елементами каріотипування. Зразки крові опромінювали на  $\gamma$ -терапевтичній установці РОКУС із джерелом іонізуючого випромінювання  $^{60}\text{Co}$  (потужність дози 0,89 Гр/хв) у дозах 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 1,0 Гр.

Індивідуальну радіаційну чутливість (ІРЧ) визначали за  $G_2$ -тестом [8].

Інозин додавали в культуру клітин у концентрації 0,01 мг/мл крові за 30 хв до опромінювання. Для оцінки модифікувального ефекту препарату ввели коефіцієнт модифікації, який обчислювали зі співвідношення ефектів опромінення та додаткової дії інозину.

Показано, що введення інозину в культуру ЛПК до  $\gamma$ -опромінення знижує частість радіаційно-індукованих аберацій хромосом у всьому досліджуваному діапазоні доз (табл. 1, рис. 1).

Найбільший радіозахисний ефект інозину спостерігається при опроміненні культури клітин у діапазоні найменших доз: 0,1–0,2–0,3 Гр. Рівень аберацій хромосом знижується з  $6,06 \pm 0,60$ ;  $7,06 \pm 1,60$ ;  $7,76 \pm 1,00$  до  $1,6 \pm 0,1$ ;  $2,6 \pm 0,4$ ;  $2,2 \pm 0,6$  відповідно, досягаючи значень середньопопуляційного спонтанного рівня генетичних пошкоджень у ЛПК людини [9]. При цьому коефіцієнт модифікації дорівнює 2,7–3,8. З подальшим підвищенням дози опромінення до 1,0 Гр радіозахисний ефект інозину знижується і коефіцієнт модифікації становить 1,2. Щодо впливу інозину на спектр радіаційно-індукованих аберацій у дослідженому діапазоні доз, то експериментальні дані,

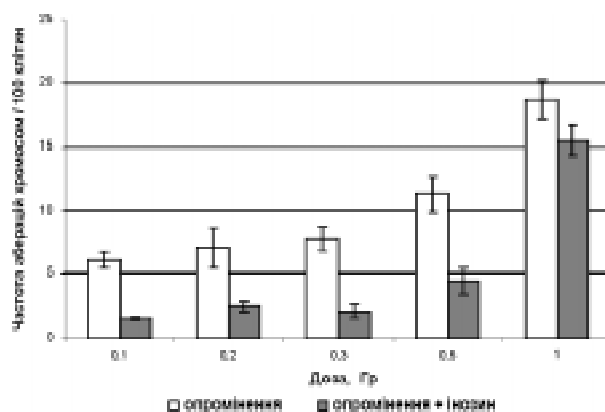


Рис. 1. Модифікувальний вплив інозину на радіаційно-індуковану частоту аберацій хромосом

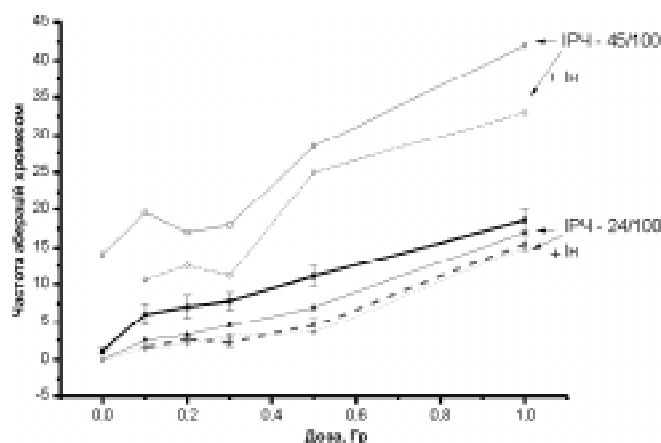


Рис. 2. Дозові криві загальної частоти аберацій хромосом у ЛПК при опроміненні та додатковій дії інозину (середньогрупові та індивідуальні значення).

Примітка. ІРЧ — індивідуальна радіаційна чутливість, кількість аберацій на 100 метафаз за  $G_2$ -тестом; Ін — інозин; жирна лінія — середньогрупові значення

представлені у табл. 1, вказують на зниження частоти всіх цитогенетичних показників, зокрема, на тенденцію до зниження під впливом інозину частоти променевих маркерів-дицентриків.

Використання інозину не змінює аномального характеру дозових кривих, але при певних значеннях індивідуальної радіаційної чутливості донора, дозозалежна ділянка (плато) може продовжуватися до верхньої межі діапазону малих доз. Наприклад, під впливом інозину дозова крива, побудована для індивідуума, ІРЧ якого за  $G_2$ -тестом дорівнює 24/100 метафаз, розташована нижче калібрувальної кривої для середньогрупових значень показників, але плато продовжується до дози 0,5 Гр (рис. 2).

Відомо, що певні досягнення в радіаційній онкології пов'язані з використанням результатів експериментальної радіобіології [10]. У дослідженні вперше встановлено радіозахисний ефект інозину на генетичному рівні соматичних клітин людини, а саме: рівень хромосомних аберацій, індукованих малими дозами  $\gamma$ -опромінення, знижується до значень спонтанного. Отримані результати свідчать, що радіозахисний ефект інозину реалізується за допомогою механізму стимуляції процесів пострадіаційного відновлення та є підґрунтям для включення інозину в комплекс лікувальних заходів при проведенні променевої терапії онкологічних хворих. Це дозволить знизити частоту і ступінь променевих реакцій та ускладнень з боку здорових тканин навколо пухлини і сприятиме проведенню ефективної протипухлинної терапії у повному обсязі.

Отже, радіопротекторний ефект інозину, встановлений на хромосомному рівні соматичних клітин людини, доцільно використовувати у променевої терапії онкологічних хворих.

### Література

1. Вартамян Л.П. и соавт. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2003. — Т. 48, № 5. — С. 62–66.
2. Domina E. // *Eur. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 8, № 2. — P. 20.
3. Владимиров В.Г., Красильников И.И. // *Радиобиол.* — 1994. — Т. 34, № 1. — С. 121–127.
4. Вернигорова Л.А. и соавт. // *Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты.* — СПб: Фолиант, 2004. — С. 223–224.
5. Гудков С.В. и соавт. // *Радиац. биол. и радиоэкол.* — 2006. — Т. 46, № 6. — С. 713–718.
6. WHO. *Methods for the analysis of human chromosome aberrations* / Eds K.E. Buckton, H.J. Evans. Geneva: WHO, 1976. — 64 с.
7. *Biological dosimetry: chromosomal aberration analysis for dose assessment. Technical reports series № 260.* — Vienna: Int. Atomic Energy. — 1986. — 69 p.
8. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. *Індивідуальна радіочутливість людини.* — К.: Логос, 2006. — 126 с.
9. Севанькаев А.В. *Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле.* — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 160 с.
10. Ярмоненко С.П. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2006. — Т. 51, № 1. — С. 8–15.

<sup>1</sup> Е.А. Дьоміна, <sup>2</sup> В.С. Іванкова

<sup>1</sup> *Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ,*

<sup>2</sup> *Національний інститут раку, Київ*

## **Індивідуальна радіаційна чутливість пухлин та її цілеспрямована модифікація (радіобіологічні та клінічні аспекти)** **Individual radiation sensitivity of the tumors and its purposeful modification (radiobiologic and clinical aspects)**

**Summary.** The influence of different factors of formation of individual tumor radiosensitivity, which should be considered with the purpose of its modification, was investigated. The findings of the original radiobiological and clinical investigations of the use of radiotherapy adjuvant (hyperthermia) at combination radiation therapy for uterine body cancer are presented.

**Key words:** individual radiosensitivity, thermoradiotherapy, individual prediction of sensitivity, radioresistance, radiation therapy.

**Резюме.** Проаналізовано вплив різних факторів на формування індивідуальної радіочувствительності пухолей, которые целесообразно учитывать с целью ее целенаправленной модификации. Приведены результаты собственных радиобиологических и клинических исследований по использованию адьюванта лучевой терапии — гипертермии при сочетанной лучевой терапии больных раком тела матки.

**Ключевые слова:** индивидуальная радиационная чувствительность, терморадитерапия, индивидуальное прогнозирование чувствительности, радиорезистентность, лучевая терапия.

**Ключові слова:** індивідуальна радіаційна чутливість, терморадитерапія, індивідуальне прогнозування чутливості, радіорезистентність, променева терапія.

У всьому світі відбувається повільне, проте неухильне, зростання онкологічної захворюваності, яка продовжує займати перше місце у переліку причин передчасної смертності як в економічно розвинутих, так і країнах, що розвиваються. Причини цього явища різні. У слаборозвинутих країнах — це низький рівень медицини та охорони здоров'я, а у високорозвинутих — збільшення середньої тривалості життя, що з віком підвищує ризик виникнення раку та збільшує його питому вагу серед інших причин смертності.

Променева терапія (ПТ) належить до основних методів лікування онкологічних захворювань. Це одна з найбільш наукомістких галузей медицини, що базується на новітніх досягненнях радіобіології, хімії, радіаційної фізики, техніки та ін.

Радіобіологи відзначають «наближення до межі можливостей променевих методів лікування злоякісних новоутворів, незважаючи на використання найновіших досягнень ядерної фізики, радіаційної техніки та біологічних засобів керування променевими реакціями нормальних і пухлинних клітин» [1].

Послаблення уваги радіобіологів до ушкоджувальних ефектів великих доз іонізуювальних випромінень (ІВ) пояснюється, насамперед, Чорнобильською катастрофою, внаслідок чого інтереси дослідників привертаються в бік вивчення дії ІВ у діапазоні малих доз.