Науково-практичне видання

УРОЖ
Український Радіологічний та Онкологічний Журнал

ukroj.com

ТОМ XXIX
2 | 2021

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Унікальний префікс DOI видавництва журналу: 10.46879

Рекомендовано до друку Вченою радою Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (протокол № 5 від 09.06.2021 р.)

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації серія КВ 24433-14373 ПР від 26.05.2020 р.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 7115 від 28.07.2020 р.

Засновник і видавець: Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»
Засновано 1993 року.
Періодичність виходу – 4 рази на рік.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Входить до Переліку наукових друкованих фахових видань України (категорія «А»), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу Міністерства освіти і науки України від 29.06.2021 № 735) за спеціальностями: «222 – Медицина», «224 – Технології медичної діагностики та лікування»

Індексується в наукометричних базах, каталогах і бібліотеках

OUCI Open Ukrainian Citation Index, DOAJ, Crossref, WorldCat, Scopus, ROAD, BASE, INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL, CiteFactor, Embase, National Library of Ukraine Vernadsky, JOURNALSDIRECTORY, ROOT INDEXING, IAEA INIS International Nuclear Information System, EuroPub, Academic Resource Index ResearchBib, Google scholar, DRJI Directory of Research Journals Indexing

Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи International Committee of Medical Journal Editors

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE of MEDICAL JOURNAL EDITORS

creative commons

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Адреса редакції:
вул. Пушкінська, буд. 82,
м. Харків, 61024, Україна
тел./факс: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

Research and practice edition

UJRO Ukrainian Journal of Radiology and Oncology

ukroj.com

Founder and publisher: State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Established in 1993.
Published 4 times a year.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Listed in the scientific printed professional editions of Ukraine (category A) which can publish theses results in "22 – Healthcare" field (Annex 4 to Order No 735 of Ministry of Education and Science of Ukraine, 29.06.2021) on the specialties: "222 – Medicine", "224 – Technologies of Medical Diagnosis and Treatment"

Indexed in scientometrical databases, catalogs, and libraries

With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of International Committee of Medical Journal Editors

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE of MEDICAL JOURNAL EDITORS

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0

VOLUME XXIX
2 | 2021

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI unique prefix of the Journal publishing house: 10.46879

Recommended to publishing by the Academic Board of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (record No 5, 09/06/2021)

Certificate of print media registration: serial number КВ 244433-14373 ПР
Issued 26/05/2020

Certificate of registration of publishing industry entity in the State Register of Publishers, Manufacturers and Distributors of Printed Products
ДК No 7115, 28/07/2020

Editorial office address:
82 Pushkinska Street,
Kharkiv, 61024 Ukraine
ph/fax: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ
EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Красносельський Микола Віллєнович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; завідувач кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вінніков Володимир Анатолійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Кулініч Галина Василівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ

Гладких Федір Володимирович – молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Абдуллаєв Різван Ягубович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Айнсбурі Елізабет – кандидат наук, головний науковий співробітник з радіаційного захисту, старший керівник наукової групи цитогенетики Відділу радіаційних ефектів Центру радіаційних, хімічних та екологічних небезпек Управління охорони здоров'я Англії (Великобританія)

Амарал Адемір – доктор наук, професор кафедри ядерної енергії університету Пернамбуку (м. Пернамбуку, Бразилія)

Бойко Валерій Володимирович – член-кореспондент Національної академії медичних наук

CHIEF EDITOR

Krasnoselskyi Mykola Villenovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

DEPUTY EDITORS

Vinnikov Volodymyr Anatoliiovych – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Deputy Director for Research of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Kulinich Halyna Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher of Radiation Pathology and Palliative Care Group of Radiology Department, Head of Radiation Pathology and Palliative Care of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Junior Research fellow of the group of radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Abdullaiev Rizvan Yahubovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Ultrasound Diagnosis Department of Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Ainsbury Elizabeth – PhD, Principal Radiation Protection Scientist, Senior Scientific Group Leader of Cytogenetics Group of Radiation Effects Department of Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards of Public Health England (United Kingdom)

Amaral Ademir – Doctor of Science, Professor of Nuclear Energy of Federal University of Pernambuco (Pernambuco, Brazil)

Boiko Valerii Volodymyrovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences

України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Васильєв Леонід Якович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, головний лікар Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Вороньжев Ігор Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри рентгенології та дитячої рентгенології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Гултекін Мурат – доктор наук, доцент кафедри гінекологічної онкології та кафедри акушерства і гінекології медичного факультету університету Хаджеттепе (м. Анкара, Туреччина)

Завгородній Ігор Володимирович – академік Національної академії наук вищої освіти України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри гігієни та екології № 2, директор Навчально-наукового інституту якості освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Іванкова Валентина Степанівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Мазник Наталія Олександрівна – доктор біологічних наук, завідувачка лабораторії радіаційної цитогенетики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Матилевич Ольга Павлівна – доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділення онкогінекології Державної установи «Республіканський науково-практичний центр онкології та медичної радіології ім. М. М. Олександрова» (м. Мінськ, Білорусь)

Мітряєва Наталія Андріївна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

М'ясоєдов Валерій Васильович – доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of "V. T. Zaycev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Vasylyev Leonid Yakovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Chief of Medicine of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Voronzhev Ihor Oleksandrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology and Pediatric Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Gultekin Murat – MD, Associate Professor of Division of Gynecologic Oncology and Obstetrics and Gynecology Department of Faculty of Medicine of Hacettepe University (Ankara, Turkey)

Zavhorodnii Ihor Volodymyrovych – Academician of National Academy of Higher Education Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Hygiene and Ecology Department No 2, Director of Educational and Scientific Institute for Quality of Education of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Ivankova Valentyna Stepanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Oncology Research Department of National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Maznyk Nataliia Oleksandrivna – Doctor of Biological Sciences, Head of Radiation Cytogenetics Laboratory of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Matylevych Olha Pavlivna – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Scientist of Gynecologic Oncology Department of State Institution "N. N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology" (Minsk, Belarus)

Mitriaieva Nataliia Andriivna – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of Radiation Oncology Laboratory of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Miasoiedov Valerii Vasylovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Research of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Оге Туфан – доктор наук, професор, доцент кафедри акушерства та гінекології Університету Ескішехіра Османгазі (м. Ескішехір, Туреччина)

Öge Tufan – MD, Professor, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department of Eskisehir Osmangazi University (Eskisehir, Turkey)

Пейретті Мікеле – доктор наук, асистент кафедри гінекології та акушерства Університету Кальярі (м. Кальярі, Італія)

Peiretti Michele – PhD, MD, Assistant at the Gynecology and Obstetrics Department of The University of Cagliari (Cagliari, Italy)

Сапардіель Ігнасіо – доктор наук, професор, відділення гінекологічної онкології Університетської лікарні Ла-Пас; доцент Автономного університету Мадриду; науковий асистент Інституту біомедичних досліджень (Іспанія)

Zapardiel Ignacio – MD, PhD, Professor of Gynecologic Oncology Unit of La Paz University Hospital, Associate Professor of UAM University, Scientific Assistant Director IdiPAZ – Biomedical Research Institute (Spain)

Свинаренко Андрій Вікторович – доктор медичних наук, лікар-променевий терапевт відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Svynarenko Andrii Viktorovych – Doctor of Medical Sciences, Radiation Oncologist of Radiation Therapy Department of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Сімонова-Пушкар Лариса Іванівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Simonova-Pushkar Larysa Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Radiation Oncology Laboratory of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Солодянникова Оксана Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення ядерної медицини з сектором рентгенохірургії та ангіографії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Solodiannykova Oksana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research Department of Nuclear Medicine with X-ray Surgery and Angiography Unit of National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Стадник Лариса Львівна – кандидат біологічних наук, завідувачка Центральної лабораторії радіаційної безпеки та дозиметрії медичного опромінення Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Stadnyk Larysa Lvivna – Candidate of Biological Sciences, Head of Central Laboratory of Radiation Safety and Medical Exposure Dosimetry of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіології, завідувач відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Starenkyi Viktor Petrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Therapy Department, Head of Radiology Department of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ukraine; Head of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Сухін Владислав Сергійович – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник Відділу онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Sukhin Vladyslav Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Oncosurgery Department of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Сухіна Олена Миколаївна – доктор медичних наук, професор, лікар-променевий терапевт Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Sukhina Olena Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Radiation Oncologist of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Тіаго де Салазар Фернандес – кандидат наук, професор, позаштатний викладач Федерального університету Пернамбуку (м. Пернамбуку, Бразилія)

Thiago de Salazare Fernandes – PhD, Professor, Adjunct Professor at Federal University of Pernambuco (Pernambuco, Brazil)

Ткаченко Михайло Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Tkachenko Mykhailo Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology and Radiation Medicine Department of O. O. Bogomolets National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Ханде Манур Пракаш – доцент кафедри фізіології Медичної школи Йон Лоо Лін Національного університету Сінгапуру (Сінгапур)

Hande Manoor Prakash – Associate Professor, Department of Physiology of Yong Loo Lin School of Medicine of National University of Singapore (Singapore)

Чернявський Ігор Юрійович – кандидат технічних наук, професор кафедри радіаційного, хімічного, біологічного захисту Військового інституту танкових військ Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Cherniavskyi Ihor Yuriiovych – Candidate of Technical Sciences, Professor of Radiation, Chemical and Biological Protection of Military Institute of Tank Troops of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute" Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Шармазанова Олена Петрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Sharmazanova Olena Petrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiodiagnosis Department of Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Щербіна Олег Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)

Shcherbina Oleh Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety Department of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

РЕДАКЦІЙНА РАДА
EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Алієв Джаміль Азіз Огли – академік Національної академії наук Азербайджану, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Національного центру онкології Міністерства охорони здоров'я (м. Баку, Республіка Азербайджан)

Aliyev Dzhamil Azyz Ohly – Academician of Azerbaijan National Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of National Oncology Centre of Azerbaijan (Baku, The Republic of Azerbaijan)

Базика Дмитро Анатолійович – академік Національної академії медичних наук України, академік-секретар відділення теоретичної та профілактичної медицини, доктор медичних наук, професор Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Bazyka Dmytro Anatoliiovych – Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Secretary Academician of Theoretical and Preventive Medicine Department, Doctor of Medical Sciences, Professor of State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)

Бебешко Володимир Григорович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Державної установи «Науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Bebeshko Volodymyr Hryhorovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)

Важенін Андрій Володимирович – академік Російської академії наук, професор, доктор медичних наук, головний лікар Челябінського

Vazhenin Andrii Volodymyrovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief of Medicine of Chelyabinsk

окружного клінічного диспансеру (м. Челябінськ, Російська Федерація)

Давидов Михайло Іванович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, директор Федеральної Державної Бюджетної установи «Російський онкологічний науковий центр ім. М. М. Блохіна» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (м. Москва, Російська Федерація)

Дикан Ірина Миколаївна – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Думанський Юрій Васильович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Донецького національного медичного університету (м. Київ, Україна)

Зікіряходжаєв Дилшод Зухурович – професор, головний онколог Міністерства охорони здоров'я Республіки Таджикистан (Республіка Таджикистан)

Капрін Андрій Дмитрович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Федеральної Державної Бюджетної Установи «Національний медичний дослідний центр радіології» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (м. Москва, Російська Федерація)

Лісовий Володимир Миколайович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Сердюк Андрій Михайлович – академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Чехун Василь Федорович – академік Національної академії наук України, професор, доктор медичних наук, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького, керівник Центру колективного користування приладами «Молекулярна онкологія та біотехнологія» Національної академії наук України (м. Київ, Україна)

Чойнзонов Євген Лхамацируенович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, директор Науково-дослідного інституту онкології Томського національного дослідного медичного центру Російської академії наук (м. Томськ, Російська Федерація)

Regional Clinical Dispensary (Chelyabinsk, Russian Federation)

Davydov Mykhailo Ivanovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Federal State Institution "N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center" of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Dykan Iryna Mykolaivna – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Institution "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)

Dumanskyy Yurii Vasylovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor of Donetsk National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Zikiryakhodzhayev Dylshod Zukhurovych – Professor, Chief Oncologist of Ministry of Health The Republic of Tajikistan (The Republic of Tajikistan)

Kaprin Andrii Dmytrovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of Federal State Institution "National Medical Research Radiological Centre" of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Lisovyi Volodymyr Mykolaiovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Serdyuk Andrii Mykhailovych – Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Institution "O. M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)

Chekhun Vasyl Fedorovych – Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Director of Centre for Collective Use "Molecular Oncology and Biotechnology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Choinzonov Yevhen Lkhamatsyrenovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Oncology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гольцев А.М., Дубрава Т.Г., Гаєвська Ю.О., Бабенко Н.М., Бондарович М.О., Луценко О.Д. Функціональна активність клітин кісткового мозку тварин після обробки їх нанокомплексами — 9

Прилипко В.А., Петриченко О.О., Морозова М.М., Бондаренко І.В. Особливості комунікації управлінців державних служб і установ зони спостереження за умови надзвичайної ситуації на АЕС — 22

Іванкова В.С., Михайленко В.М., Дьоміна Е.А., Хруленко Т.В., Барановська Л.М., Грінченко О.О. Терапевтичне опромінення хворих онкогінекологічного профілю та можливість прогнозу променевих ускладнень — 34

Крутько Є.М., Пилипенко С.О., Павлюченко О.С. Застосування електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією — 52

Ніколов М.О., Новікова Т.Г., Макеєв С.С. Оцінка клінічної інформативності методики розрахунку ефективного мозкового кровотоку за даними поліфазної сцинтиграфії з ^{99m}Tc-ГМПАО — 62

Спузяк Р.М., Улько Р.В., Максімішин О.В., Степанов Е.П. Вивчення ролі цифрового рентгенологічного дослідження в діагностиці змін легенів при коронавірусній хворобі — 76

Дубівська С.С., Григоров Ю.Б. Діагностика змін когнітивної функції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини, що виникають у ранньому післяопераційному періоді та їх корекція нейропротекторним препаратом — 91

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Шармазанова О.П., Сафонова І.М., Мітякова Ю.С. Значення соноеластографії у диференційній діагностиці патологічних процесів матки (огляд літератури) — 108

Чиж М. О., Бєлочкіна І. В., Гладких Ф. В. Кріохірургія і фізичні методи в лікуванні онкологічних захворювань — 127

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Красносельський М.В., Свинаренко А.В., Підченко Н.С., Сімбірьова А.С. Синдром множинної ендокринної неоплазії — 150

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Щербиніна М.Б., Соловйова Н.Є. Епідеміологічний профіль раку стравоходу за аналізом бази даних Національного канцер-реєстру України — 159

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Goltsev A.M., Dubrava T.G., Gaevska Yu.O., Babenko N.M., Bondarovych M.O., Lutsenko O.D. Functional activity of animal bone marrow cells after their treatment with nanocomplexes — 9

Prylypko V.A., Petrychenko O.O., Morozova M.M., Bondarenko I.V. Peculiarities of communication of managing civil servants and the control area institutions in case of emergency at NPP — 22

Ivankova V.S., Mikhailenko V.M., Domina E.A., Khrulenko T.V., Baranovska L.M., Hrinchenko O.O. Therapeutic irradiation in the management of gynecological cancer and predictability of radiation-induced complications — 34

Krutko Y.M., Pylypenko S.O., Pavliuchenko O.S. Electrochemical detoxification in cancer patients after multiorgan surgery with severe endogenous intoxication — 52

Nikolov N.A., Novikova T.H., Makeyev S.S. Assessment of informative value of effective cerebral blood flow calculation technique according to ^{99m}Tc-HMPAO polyphase scintigraphy data — 62

Spuziak R.M., Ulko R.V., Maksimishyn O.V., Stepanov E.P. Study of the role of digital radiological examination in the diagnosis of lung changes in Coronavirus disease — 76

Dubivska SS, Hryhorov YuB. Diagnosis of changes in cognitive function in patients with neoplasms of the abdominal cavity that occur in the early postoperative period and their correction with a neuroprotective drug — 91

LITERATURE REVIEW

Sharmazanova O.P., Safonova I.N., Mitiakova Y. S. Sonoelastography in differential diagnosis of pathological processes of the myometrium (literature review) — 108

Chyzh M.O., Belochkina I.V., Hladkykh F.V. Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer — 127

A CASE FROM PRACTICE

Krasnoselskyi M.V., Svynarenko A.V., Pidchenko N.S., Simbirova A.S. Multiple endocrine neoplasia syndrome — 150

CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

Shcherbynina M.B., Soloviova N.E. Epidemiological Pattern of Esophageal Cancer based on the Database Analysis of National Cancer Registry of Ukraine — 159

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.9-21
УДК: 546.66-022.513.2:611.018.46.085

Функціональна активність клітин кісткового мозку тварин після обробки їх нанокомплексами

Гольцев А. М., ORCID: 0000-0002-5289-5876, e-mail: cryopato@gmail.com
Дубрава Т. Г., ORCID: 0000-0002-1056-5107, e-mail: tgdubrava@gmail.com
Гаєвська Ю. О., ORCID: 0000-0002-2375-357X, e-mail: yugaevska@gmail.com
Бабенко Н. М., ORCID: 0000-0001-7002-0267,e-mail: natbabenko73@gmail.com
Бондарович М. О., ORCID: 0000-0001-7977-0283, e-mail: nikolay.bondarovich@gmail.com
Луценко О. Д., ORCID: 0000-0003-3982-9687, e-mail: lenalutsenko809@gmail.com
Інститут проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна

Functional activity of animal bone marrow cells after their treatment with nanocomplexes

Goltsev A. M., ORCID: 0000-0002-5289-5876, e-mail: cryopato@gmail.com
Dubrava T. G., ORCID: 0000-0002-1056-5107, e-mail: tgdubrava@gmail.com
Gaevska Yu. O., ORCID: 0000-0002-2375-357X, e-mail: yugaevska@gmail.com
Babenko N. M., ORCID: 0000-0001-7002-0267,e-mail: natbabenko73@gmail.com
Bondarovych M. O.,ORCID: 0000-0001-7977-0283, e-mail: nikolay.bondarovich@gmail.com
Lutsenko O. D., ORCID: 0000-0003-3982-9687, e-mail: lenalutsenko809@gmail.com
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:
нанокомплекс, ортованадати, кістковий мозок, гемопоетичні клітини-попередники.

Для цитування:
Гольцев А. М., Дубрава Т. Г., Гаєвська Ю. О., Бабенко Н. М., Бондарович М. О., Луценко О. Д. Функціональна активність клітин кісткового мозку тварин після обробки їх нанокомплексами. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. XXIX. № 2. С. 9–21. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.9-21

Для кореспонденції:
Гольцев Анатолій Миколайович
Інститут проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України, відділ кріопатофізіології та імунології;
вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: cryopato@gmail.com

© *Гольцев А. М., Дубрава Т. Г., Гаєвська Ю. О., Бабенко Н. М., Бондарович М. О., Луценко О. Д., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Протипухлинна активність нанокомплексів (НК), що містять наночастинки ортованадатів рідкісноземельних металів (GdYEuVO4) та холестерин була доведена раніше. Їх застосування у співвідношенні – клітини : НК – 9:1, може вважатися умовно-терапевтичною дозою. Тому актуальним є дослідження потенційних ризиків впливу НК щодо функціональної активності гемопоетичних клітин-попередників.

Мета роботи – визначення токсичного впливу нанокомплексів на функціональну активність гемопоетичних клітин кісткового мозку (КМ).

Матеріали та методи. Дослідження були виконані на клітинах КМ мишей лінії CBA/H. Нанокомплекси були синтезовані в Інституті сцинтиляційних матеріалів НАН України. Інкубацію клітин КМ з НК проводили у співвідношеннях – 9КМ:1НК; 1КМ:1НК; 1КМ:9НК, після цього визначали кількість апоптотичних/некротичних клітин у КМ за допомогою FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD, США) на проточному цитофлуориметрі «FACS Calibur» («BD», США). Функціональну оцінку гемопоетичних клітин-попередників КМ проводили *in vivo* шляхом визначення вмісту колонієутворюючих одиниць селезінки (КУОс) і кількості мієлокаріоцитів у летально опромінених реципієнтів на 8-му добу після введення їм клітин КМ, попередньо інкубованих з НК. Облік виживаності опромінених мишей-реципієнтів після введення їм КМ здійснювали протягом 12 діб.

Результати та їх обговорення. Встановлено дозозалежний ефект інгібіції функціонального потенціалу гемопоетичних клітин-попередників КМ під впливом НК. Обробка in vitro клітин КМ умовно-терапевтичною дозою НК (9КМ:1НК) перед введенням опроміненим тваринам хоча і викликала перебудову мембран клітин та сприяла апоптотичним проявам, але не призводила до значущих змін їх колонієутворюючого потенціалу і не зменшувала кількість клітин КМ у стегні в опромінених тварин у порівнянні з введенням клітин КМ без обробки НК. Підвищення концентрації НК в 5 і 10 разів значно знижувало колонієутворюючий потенціал клітин КМ, викликало гіпоплазію КМ і суттєве зниження виживаності тварин-реципієнтів, що свідчить про можливий токсичний вплив цієї сполуки при введенні у високих концентраціях.

Висновки. Токсична дія НК виявляється тільки при застосуванні певних їх концентрацій, які значно перевищують умовно-терапевтичну дозу, визначену раніше при лікуванні експериментальних онкозахворювань.

Key words:
nanocomplex, orthovanadate, bone marrow, hematopoietic progenitor cells.

For citation:
Goltsev AM, Dubrava TG, Gaevska YuO, Babenko NM, Bondarovych MO, Lutsenko OD. Functional activity of animal bone marrow cells after their treatment with nanocomplexes. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(2):9–21. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.9-21

For correspondence:
Goltsev Anatoliy Mykolayovych
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Cryopathophysiology and Immunology Department;
23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: cryopato@gmail.com

© *Goltsev A. M., Dubrava T. G., Gaevska Yu. O., Babenko N. M., Bondarovych M. O., Lutsenko O. D., 2021*

ABSTRACT

Background. Previously, the antitumor activity of nanocomplexes (NCs) containing nanoparticles of rare earth metal orthovanadates GdYEuVO4 and cholesterol has been approved when applied in 9:1 ratio (the cells-to-NCs), which can be considered as a conditionally therapeutic dose. Therefore, studying the potential risks of NCs exposure in terms of functional activity of hematopoietic progenitor cells is relevant.

Purpose – determining a toxic effect of NCs on functional activity of hematopoietic cells of bone marrow (BM).

Materials and Methods. The study was performed in BM cells of CBA/H mice. Nanocomplexes were synthesized at Institute for Scintillation Materials of the National Academy of Sciences of Ukraine. BM cells with NCs were incubated in the ratios as follows: 9BM:1NCs; 1BM:1NCs; 1BM:9NCs, followed by assessing the number of apoptotic/necrotic cells in BM using FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD, USA) by means of "FACS Calibur" flow cytometer ("BD", USA). Hematopoietic progenitor cells of BM were functionally evaluated in vivo by determining the content of colony-forming units of the spleen (CFUs) and the number of myelokaryocytes in lethally irradiated recipients on day 8 after administering BM cells, pre-incubated with NCs. Survival of irradiated recipient mice after BM administration was recorded 12 days long.

Results and discussion. The dose-dependent effect of functional potential inhibition for BM hematopoietic progenitor cells under NCs influence has been established. Although, in vitro processing the BM cells with a conditionally therapeutic dose of NCs (9BM:1NCs) before administration to irradiated animal caused remodeling of cell membranes and contributed to apoptotic manifestations, but it did not lead to strong changes in their colony-forming potential and did not reduce the number of BM cells in animals if compared with the introduced BM cells without NCs treatment. Increasing the NCs concentration five- and tenfold significantly reduced the colony-forming potential of BM cells, caused BM hypoplasia and a crucial reduction in the survival of recipient animals, indicating possible toxic effects of this compound when administered at high concentrations.

Conclusions. The toxic effect of NCs is detected only when certain concentrations, significantly exceeding the conditionally therapeutic dose previously determined when treating the experimental oncology diseases, are used.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
18.02.2021	04.03.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Сумісне застосування нанокомпозитів та ультранизьких температур для інактивації туморогенних клітин та гальмування пухлинного росту», 1 етап (2020 р.) «Вивчення можливого токсичного впливу гібридних нанокомплексів на організм здорових тварин та на функціональну активність гемопоетичних клітин кісткового мозку» (номер державної реєстрації: 0120U102198, шифр теми: 2.2.6, фундаментальна, термін виконання: 2020–2024 рр., керівник – директор

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project at Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine (IPC&C) of the National Academy of Sciences of Ukraine which is "Combined use of nanocomposites and ultralow temperatures for inactivation of tumorigenic cells and inhibition of tumor growth", Stage 1 (2020) "Study of possible toxic effects of hybrid nanocomplexes on organism of healthy animals and functional activity of bone marrow hematopoietic cells" (State Registration Number: 0120U102198, topic code: 2.2.6, fundamental, term: 2020–2024, headed by Director of IPC&C of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academician

Інституту проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України, академік НАН України, д-р мед. наук, професор Гольцев А.М.).

ВСТУП

Таргетна терапія онкозахворювань із застосуванням різноманітних наноматеріалів є одним із сучасних засобів комплексної терапії злоякісних новоутворень. Системне застосування лікарських протипухлинних засобів може супроводжуватись виникненням різних за проявом і ступенем тяжкості побічних реакцій відносно інших клітин і тканин. Тому однією з вимог до таких терапевтичних засобів є оптимальне співвідношення між їхньою протипухлинною ефективністю та відсутністю токсичного впливу на нормальні клітини та тканини.

В експериментальних умовах *in vivo* на моделі аденокарциноми Ерліха (АКЕ) раніше нами була обґрунтована можливість використання нанокомплексів (НК), що містять наночастинки (НЧ) ортованадатів рідкісноземельних металів ($GdYEuVO_4$) та холестерин, для ідентифікації і пригнічення росту ракових клітин [1, 2]. Час інкубації 3 години був раніше визначений як оптимальний для проникнення НК у пухлинні клітини, що було підтверджено за допомогою конфокальної мікроскопії [3]. Було встановлено, що успішна реалізація протипухлинної здатності НК передбачає порушення функції мітохондрій із подальшою індукцією апоптотичних і некротичних змін трансформованих клітин [3]. Це забезпечувало 70% інгібіцію росту АКЕ в умовах *in vivo* [2, 3], що дозволяє розглядати співвідношення – клітини : НК (9:1) як умовно-терапевтичну дозу. Однак при цьому не виключена можливість негативного впливу НК на функцію нормальних клітин організму.

Відомо, що одним із механізмів реалізації протипухлинного ефекту НК може бути формування активних форм кисню із подальшим порушенням системи репарації ДНК [4]. Зокрема відомо, що комплекси металів здатні діяти як штучні нуклеази і розщеплювати ДНК активно проліферуючих клітин, що перешкоджає їх реплікації [5]. З огляду на це актуальним є визначення ступеня ушкодження найбільш активно проліферуючих клітин здорового організму, а саме клітин кісткового мозку (КМ), до пулу яких відносяться гемопоетичні клітини-попередники, які є ключовими клітинами імунопоезу, і здійснюють контроль та підтримку протипухлинної активності організму. Тому збереження функціонального стану клітин-попередників КМ онкохворих після застосування НК є однією із умов успішної реалізації їх протипухлинної дії.

Експериментальні дослідження щодо впливу сполук ванадію на функціональну активність мієлокаріоцитів досить нечисленні і суперечливі. Так, González-Villalva A. та співавт. встановили збільшення рівня тромбоцитів у крові, мегакаріоцитів у селезінці та КМ після вдихання ванадію [6]. Доведено, що ортованадат натрію є потужним радіопротектором, який запобігає ураженню системи кровотворення у мишей після їх

of the National Academy of Sciences of Ukraine, MD, Professor, A.M. Goltsev).

INTRODUCTION

Targeted therapy of cancer using various nanomaterials is one of the modern means of combined therapy of malignant neoplasms. Systemic administration of anticancer drugs may be accompanied by different manifestations and severity of adverse responses to other cells and tissues. Therefore, one of the requirements for such therapeutic agents is the optimal ratio between their antitumor efficiency and absence of toxic effects on normal cells and tissues.

In experimental *in vivo* models of Ehrlich carcinoma (EC), we have previously substantiated the possibility of using nanocomplexes (NCs) containing nanoparticles (NPs) of rare earth metal orthovanadates ($GdYEuVO_4$) and cholesterol to identify and inhibit the cancer cell growth. The incubation time of 3 hours was previously determined as optimal for the penetration of NCs into tumor cells, evidenced by confocal microscopy [3]. It was found that the successful implementation of the antitumor ability of NCs involved mitochondrial dysfunction with subsequent induction of apoptotic and necrotic changes in transformed cells [3]. This provided 70% inhibition of EC growth *in vivo* [2, 3], which enabled assuming the 9:1 ratio (the cells-to-NCs) as a conditionally therapeutic dose. However, the possibility of a negative effect of NCs on the function of normal cells is not excluded.

It is known that one of the mechanisms of implementation of the NCs antitumor effect may be the formation of reactive oxygen species with subsequent disruption of the DNA repair [4]. In particular, metal complexes are known to be able to act as artificial nucleases and break down the DNA of actively proliferating cells, preventing their replication [5]. In view of this, it is important to determine the degree of damage to the most actively proliferating cells of a healthy body, namely bone marrow (BM) cells, the pool of which comprises the hematopoietic progenitor cells, which are key immunopoiesis cells, controlling and maintaining an antitumor activity. Therefore, the preservation of the functional state of BM progenitor cells in cancer patients after the use of NCs is one of the conditions for successful implementation of their antitumor effect.

Experimental studies on the effect of vanadium compounds on the functional activity of myelokaryocytes are quite few and contradictory. Thus, González-Villalva A. et al. found a rise in the level of platelets in blood, megakaryocytes in the spleen and BM after inhalation of vanadium [6]. Sodium orthovanadate has been shown to be a potent radioprotector, preventing the damage to the hematopoietic system in mice after irradiation [7]. In contrast, Altamirano-Lozano M. et al. [8] report that vanadium pentoxide can cause DNA damage in various organs and tissues, in particular in BM cells.

опромінення [7]. Навпаки, Altamirano-Lozano M. та співавт. [8] повідомляють, що пентаоксид ванадію здатен викликати пошкодження ДНК у різних органах і тканинах, зокрема у клітинах КМ.

Мета роботи – визначення токсичного впливу нанокомплексів на функціональну активність гемопоетичних клітин кісткового мозку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження були проведені на мишах лінії CBA/H масою 20–22 г, віком 8 місяців, що утримувались у стандартних умовах віварію ІПКіК НАН України. Усі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до регламенту, затвердженому Комітетом з біоетики ІПКіК НАН України, який був розроблений відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (3447-IV від 21.02.2006 р.) і узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Отримання суспензії кісткового мозку

Кістковий мозок вимивали із стегнових кісток середовищем 199 із додаванням 10% ембріональної телячої сироватки («Biowest», Франція) і 3% цитрату натрію («WeifangEnsign», Китай) (робоче середовище). Суспензію клітин КМ отримували шляхом пропускання через голки різного діаметра (0,9-0,4 мм) та капроновий фільтр. Кількість клітин у суспензії підраховували в камері Горяєва.

Отримання нанокомплексів

Нанокомплекси були синтезовані в Інституті сцинтиляційних матеріалів НАН України (Харків) [9]. Нанокомплекси є водною дисперсією холестерину (0,55 г/л) («Acrosorganics», Belgium) з використанням в якості речовини-стабілізатора НЧ ортованадатів рідкісноземельних металів ($GdYEuVO_4$) у концентрації 1,30 г/л [9]. Негативно заряджені НЧ стабілізують НК за рахунок локалізації по периферії частинок холестерину внаслідок Ван-дер-Ваальсових та гідрофобних взаємодій. Розміри синтезованих НК не перевищують 100 нм.

Інкубацію клітин КМ з НК проводили в силіконізованих пробірках у концентрації КМ $2x10^7$ кл/мл у різних співвідношеннях з НК (9КМ:1НК; 1КМ:1НК; 1КМ:9НК) при кімнатній температурі протягом трьох годин. Після інкубації клітини були одноразово відмиті за допомогою центрифугування із фізіологічним розчином (АТ «Галичфарм», Україна) протягом 10 хвилин при 300g .

Кількість апоптотичних і некротичних клітин у КМ після їх інкубації з НК визначали за допомогою набору FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD, США, Cat. 556547) на проточному цитофлуориметрі «FACS Calibur» («Becton Dickinson») відповідно до протоколу фірми-виробника. Визначали відсоток живих клітин ($AnnexinV^-/PI^-$), клітин у стані раннього апоптозу ($AnnexinV^+/PI^-$), пізнього апоптозу ($AnnexinV^+/PI^+$) і некрозу ($AnnexinV^-/PI^+$).

Опромінення мишей здійснювали на установці «РУМ-17» («Мосрентген», Росія) в дозі 8 Гр у ДУ «Інс-

Purpose – determining a toxic effect of NCs on functional activity of hematopoietic cells of bone marrow.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study involved the CBA/H mice weighing 20–22 g, aged 8 months, kept under standard vivarium conditions at the IPC&C of NAS of Ukraine. All manipulations with animals were performed in accordance with the regulations approved by the Committee in Bioethics of the IPC&C of NAS of Ukraine, developed following the Law of Ukraine “On Protection of Animals Against Cruelty” (3447-IV of 21.02.2006), consistent with the provisions of the “European Convention on the Protection of Vertebrates Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986).

Obtaining a suspension of bone marrow

The bone marrow was washed from a thigh with medium 199 adding 10% fetal bovine serum (Biowest, France) and 3% sodium citrate (WeifangEnsign, China) (handling medium). A suspension of BM cells was obtained by passing through needles of various diameters (0.9–0.4 mm) and a nylon filter. The number of cells in the suspension was counted in Goryaev’s chamber.

Obtaining nanocomplexes

Nanocomplexes (NCs) were synthesized at Institute for Scintillation Materials of the NAS of Ukraine (Kharkiv) [9]. Nanocomplexes represent an aqueous dispersion of cholesterol (0.55 g/l) (“Acrosorganics”, Belgium) using as a stabilizer of NPs of orthovanadate rare earth metals $GdYEuVO_4$ at a concentration of 1.30 g/l [9]. Negatively charged NPs stabilize NCs owing to the localization of cholesterol particles on the periphery due to Van der Waals forces and hydrophobic interactions. The dimensions of the synthesized NCs do not exceed 100 nm.

BM cells were incubated with NCs in siliconized tubes at a concentration of BM 2x107 cells/ml in various ratios with NCs (9BM:1NCs; 1BM:1NCs; 1BM:9NCs) at room temperature for 3 hours. After incubation, the cells were washed with saline (JSC “Halychpharm”, Ukraine) once by centrifugation for 10 minutes, 300 g.

The number of apoptotic and necrotic cells in BM after incubation with NCs was determined using Annexin V FITC Apoptosis Detection Kit I (BD, USA, Cat. 556547) with “FACS Calibur” flow cytometer (“Becton Dickinson”) according to the manufacturer protocol. The percentage of living cells ($Annexin\ V^-/PI^-$), cells in early apoptosis ($Annexin\ V^+/PI^-$), late apoptosis ($Annexin\ V^+/PI^+$) and necrosis ($Annexin\ V^-/PI^+$) was determined.

Mice were irradiated using “RUM-17” device (“Mosrentgen”, Russia) at a dose of 8 Gy at SO “Grigoriev

титут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Умови опромінення: потужність дози – 38,6 Р/хв, напруга на трубці – 220 кВ, сила струму – 10 мА, фільтри – 1 мм Cu + 1мм Al, фокусно-дорзальна відстань – 50 см. Тварин опромінювали в коробці з оргскла з індивідуальними комірками. Через 1 год після опромінення мишам (група 1 – 5) у хвостову вену вводили клітини КМ в дозі 1×10^5 кл / мишу в 0,2 мл фізіологічного розчину.

Дослідження було проведено двома серіями експериментів із використанням 6 експериментальних груп по 6 опромінених тварин у кожній.

Експериментальні групи:

Група 1 – введення суспензії свіжоізольованих клітин КМ (Контроль 1)

Група 2 – введення суспензії клітин КМ після інкубації протягом трьох годин у робочому середовищі (Контроль 2)

Група 3 – введення 900 мкл суспензії клітин КМ + 100 мкл НК (9КМ:1НК)

Група 4 – введення 500 мкл суспензії клітин КМ + 500 мкл НК (1КМ:1НК)

Група 5 – введення 100 мкл суспензії клітин КМ + 900 мкл НК (1КМ:9НК)

Група 6 – опромінені тварини без введення будь-чого (Контроль опромінення).

Визначення кількості клітин КМ в опромінених мишей проводили на 8-му добу (Група 1, n=5; Група 2, n=5; Група 3, n=5; Група 4, n=4; Група 5, n=3). У мишей вилучали стегнові кістки, вимивали з них КМ в 1 мл робочого середовища і підраховували кількість клітин у камері Горяєва та перераховували їх вміст у стегні.

Оцінка функціонального статусу гемопоетичних клітин-попередників КМ після їх попередньої обробки *in vitro* різними концентраціями НК була проведена *in vivo* за методом J.E. Till и E.A. McCulloch [10] шляхом визначення вмісту колонієутворюючих одиниць селезінки (КУОс) у летально опромінених тварин на 8-му добу після введення клітин КМ (група 1–5). У групі 6 (n=4) визначення кількості клітин КМ та КУОс здійснювали на 5-ту добу після опромінення.

Крім цього, протягом 12 діб після введення КМ здійснювали облік кількості тварин, що вижили.

Статистична обробка даних проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010 і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). Порівняння декількох незалежних вибірок проводилося методом Краскела–Уолліса. Відмінності вважали достовірними при $p < 0{,}05$. Попарне порівняння груп здійснювали з використанням непараметричного тесту Манна–Уітні, з виправленням Бонферроні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою з'ясування можливого токсичного впливу НК на структурно-функціональну повноцінність клітин КМ були визначені показники життєздатності мієлокаріоцитів та тип їхньої загибелі за умов одночасного забарвлювання анексином-V (An) і пропідій йодидом (PI). Це є важливим показником при атестації

Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Irradiation conditions were as follows: 38.6 R/min dose rate, 220 kV tube voltage, 10 mA current, 1 mm Cu+ 1 mm Al filters, 50 cm focal length. The animals were irradiated in an acrylic box with individual cells. One hour after irradiation, the mice (groups 1–5) were injected into the tail vein with BM cells at a dose of 1×10^5 cells/mouse in 0.2 ml saline.

The study was performed in two series of experiments with 6 experimental groups of 6 irradiated animals in each.

Experimental groups were as follows:

Group 1 – introduction of a suspension of freshly isolated BM cells (Control 1)

Group 2 – introduction of a suspension of BM cells after incubation for 3 hours in a handling medium (Control 2)

Group 3 – introduction of 900 µl of a suspension of BM cells + 100 µl NCs (9BM: 1NCs)

Group 4 – introduction of 500 µl of a suspension of BM cells + 500 µl of NCs (1BM: 1NCs)

Group 5 – introduction of 100 µl of a suspension of BM cells + 900 µl of NCs (1BM: 9NCs)

Group 6 – irradiated animals without anything (Irradiation control).

The number of BM cells in irradiated mice was examined on day 8 (Group 1, n = 5; Group 2, n = 5; Group 3, n = 5; Group 4, n = 4; Group 5, n = 3). In mice, the thigh was removed, BM was washed from them in 1 ml of handling medium and the number of cells in Goryaev's chamber was counted and their content in a thigh was counted.

The functional status of hematopoietic progenitor cells of BM after their pre-treatment *in vitro* with various concentrations of NCs was evaluated *in vivo* with J.E. Till and E.A. McCulloch method [10] by determining the content of colony-forming units of the spleen (CFUs) in lethally irradiated animals on day 8 after administration of BM cells (groups 1–5). In Group 6 (n = 4), the number of BM and CFU cells was determined on day 5 after irradiation.

In addition, for 12 days after the BM introduction the number of survived animals was counted.

Data were statistically processed using Microsoft Excel 2010 spreadsheets and Statistics 10.0 ("StatSoft", USA). Several independent samples were compared by the Kruskal–Wallis test. Differences were considered significant at $p < 0.05$. The groups were pairwise compared using the nonparametric Mann–Whitney test, with Bonferroni correction.

RESULTS AND DISCUSSION

In order to determine the possible toxic effect of NCs on structural and functional integrity of BM cells, the indices of myelokaryocyte viability and type of their death during simultaneous staining with Annexin-V (An) and propidium iodide (PI) were determined. This is an important index in attesting the functional activity of BM cells after treatment

функціональної активності клітин КМ після обробки їх НК, оскільки відомо, що різні форми загибелі клітин, а саме, некроз або апоптоз, індукують різні типи імунної відповіді організму, що може обумовлювати різну ефективність протипухлинного захисту [11].

Перш за все, встановлено, що у свіжоізольованих клітинах КМ (група 1) кількість живих клітин (An^-/PI^-) становила 93,42±0,96%, у стадії раннього апоптозу (An^+/PI^-) – 3,48±0,67%, пізнього апоптозу (An^+/PI^+) – 3,08±0,53% та некрозу (An^-/PI^+) – 0,02±0,01% (рис. 1, рис. 2). У клітинах КМ, які були проінкубовані у робочому середовищі при кімнатній температурі протягом трьох годин (група 2) не встановлено статистично значущих відмінностей щодо кількості живих клітин (87,00±1,73%) від групи 1 (93,42±0,96%), але відбувалося майже двократне (у порівнянні з групою 1) збільшення клітин у стадії раннього та пізнього апоптозу (6,70±1,42% та 6,30±0,84% відповідно). Інкубація клітин КМ з НК у різних співвідношеннях (група 3, 4 та 5) призводила до поступового дозозалежного зниження частки живих клітин (An^-/PI^-), яка склала 53,39±2,21%; 10,23±1,71% та 9,11±1,03% відповідно. При цьому відзначено, що переважним типом загибелі клітин КМ під впливом НК є апоптоз. Інкубація клітин КМ з НК у співвідношенні 9КМ:1НК викликала збільшення кількості клітин у ранньому апоптозі (An^+/PI^-) з 3,48±0,67% (група 1) до 25,85±1,72% ($p < 0,05$), що свідчить про перебудову композиційного складу мембрани під дією такої концентрації НК і початок реалізації механізму їх загибелі шляхом апоптозу. Крім того, в цій групі було відзначено і статистично значуще збільшення кількості клітин у пізньому апоптозі (An^+/PI^+) в порівнянні з групою 1 і групою 2 (рис. 1 – 2).

of their NCs, because it is known that different forms of cell death, namely necrosis or apoptosis induce different types of immune response, that may stipulate different efficiency of antitumor protection [11].

It was first of all found that in the cells of freshly isolated BM (Group 1) the number of living cells (An^-/PI^-) was 93.42 ± 0.96%, at the stage of early apoptosis (An^+/PI^-) it made 3.48 ± 0.67%, 3.08 ± 0.53% for late apoptosis (An^+/PI^+) and 0.02 ± 0.01% for necrosis (An^-/PI^+) (Figs. 1 and 2). In the BM cells, which were incubated in the handling medium at room temperature for 3 hours (group 2), there were no significant differences in the number of living cells (87.00 ± 1.73%) from Group 1 (93.42 ± 0.96%), but there was almost a twofold (compared to Group 1) increase in cells at the stage of early and late apoptosis (6.70 ± 1.42% and 6.30 ± 0.84%, respectively). Incubation of BM cells with NCs in different ratios (groups 3, 4 and 5) led to a gradual dose-dependent decrease in the proportion of living cells (An^-/PI^-), which amounted to 53.39 ± 2.21%; 10.23 ± 1.71% and 9.11 ± 1.03%, respectively. It was noted that the predominant type of death of BM cells under the influence of NCs was apoptosis. Incubation of BM cells with NCs in the ratio of 9BM: 1NCs caused a rise in the number of cells in early apoptosis (An^+/PI^-) from 3.48 ± 0.67% (Group 1) to 25.85 ± 1.72% ($p < 0.05$), which indicated the restructuring of the membrane composition under the action of such a concentration of NCs and the beginning of the mechanism of their death by apoptosis. In addition, in this group there was a significant increase in the number of cells in late apoptosis (An^+/PI^+) in comparison with Group 1 and Group 2 (Figs.1 and 2).

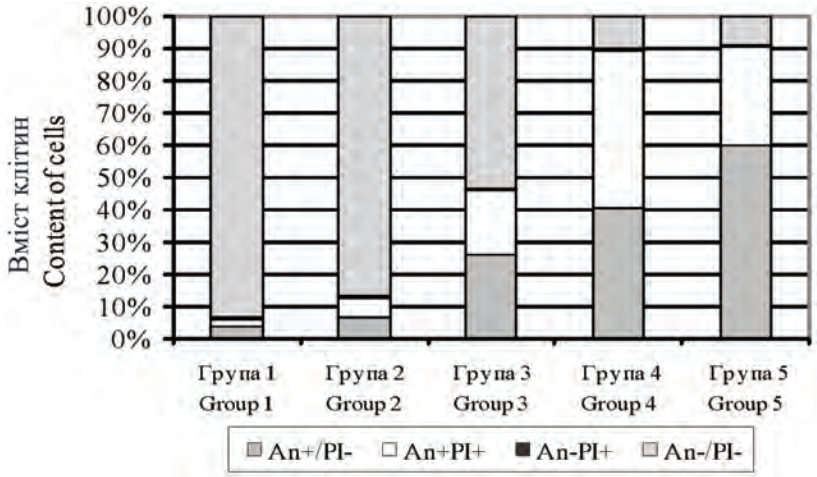


Рис. 1. Співвідношення апоптотичних/некротичних клітин КМ, виявлених шляхом забарвлення анексином-V/PI
Fig. 1. Ratio of apoptotic/necrotic BM cells detected by staining with Annexin-V/PI

Примітки: An^-/PI^- – живі; An^+/PI^- – ранньоапоптотичні; An^+/PI^+ – пізньоапоптотичні та An^-/PI^+ – некротичні клітини. Група1 – свіжоізольовані клітини КМ; Група 2 – клітини КМ після інкубації в робочому середовищі протягом трьох годин без обробки НК; Група 3 – клітини КМ після інкубації з НК протягом трьох годин у співвідношенні 9КМ:1НК; Група 4 – клітини КМ після інкубації з НК протягом трьох годин у співвідношенні 1КМ:1НК; Група 5 – клітини КМ після інкубації з НК протягом трьох годин у співвідношенні 1КМ:9НК

Notes: An^-/PI^- – living cells; An^+/PI^- – early apoptotic; An^+/PI^+ – late apoptotic and An^-/PI^+ – necrotic cells. Notes: Group 1 – freshly isolated BM cells; Group 2 – BM cells after incubation in handling medium for 3 hours without NCs treatment; Group 3 – BM cells after incubation with NCs for 3 hours in a ratio of 9BM:1NCs; Group 4 – BM cells after incubation with NCs for 3 hours in a ratio of 1BM:1NCs; Group 5 – BM cells after incubation with NCs for 3 hours in a ratio of 1BM:9NCs

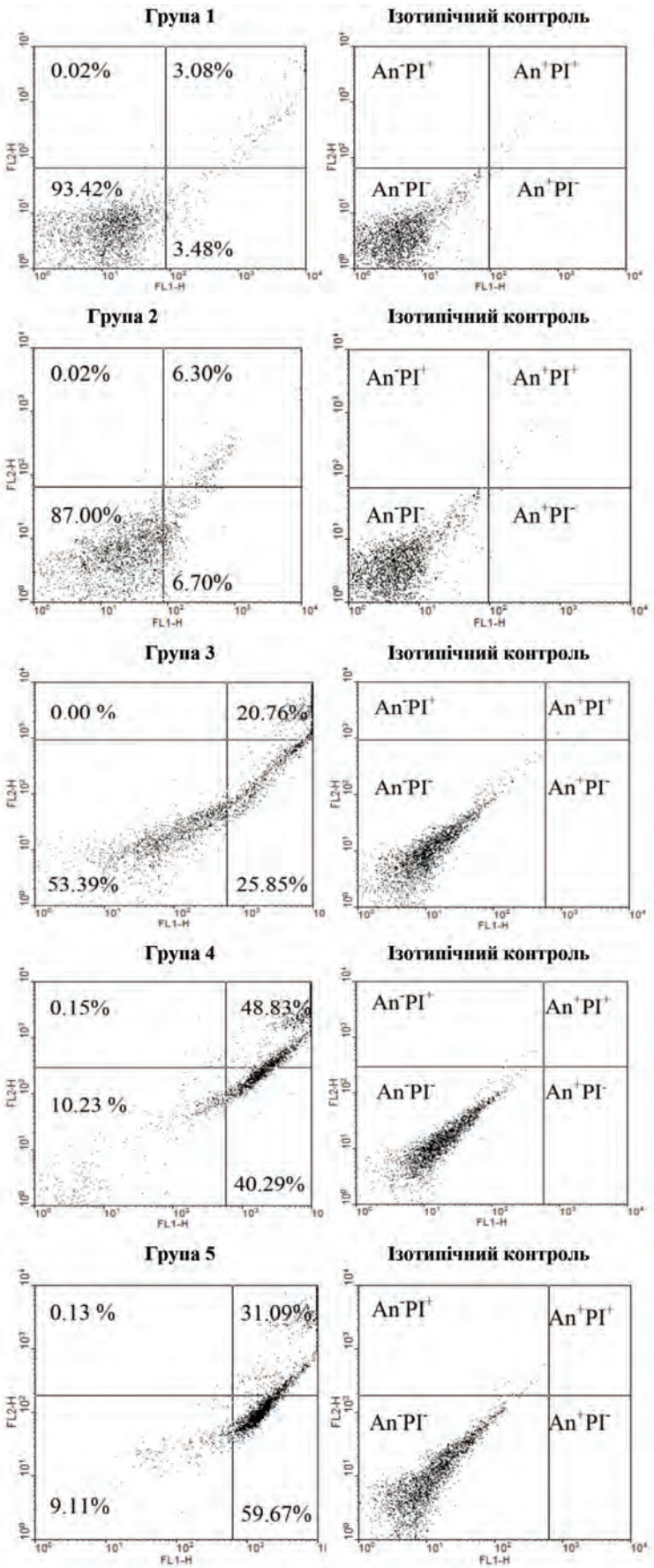


Рис. 2. Репрезентативні дані цитофлюориметричного аналізу кількості апоптотичних/некротичних клітин КМ
Fig. 2. Representative data of cytofluorimetric analysis of the number of apoptotic/necrotic BM cells

Примітки: An^-/PI^- – живі; An^+/PI^- – ранньоапоптотичні; An^+/PI^+ – пізньоапоптотичні та An^-/PI^+ – некротичні клітини
Notes: An^-/PI^- – living cells; An^+/PI^- – early apoptotic; An^+/PI^+ – late apoptotic and An^-/PI^+ – necrotic cells

Більш високі концентрації НК (група 4 та група 5) дозозалежно збільшували загальну кількість апоптотичних клітин. Так, використання найбільшої концентрації НК (у співвідношенні 1КМ:9НК) в 5 групі викликало максимальну загибель клітин шляхом апоптозу: в стадії раннього апоптозу (An^+/PI^-) – 59,67±0,56%, пізнього апоптозу (An^+/PI^+) – 31,09±0,39%, що у двадцять та у десять разів відповідно перевищувало аналогічний показник у необроблених клітин (група 1). Кількість клітин у стадії некрозу (An^-/PI^+) в усіх дослідних групах не перевищувала 0,15±0,01%.

Таким чином, встановлено, що НК вже на етапі інкубації *in vitro* здатні негативно впливати на клітини КМ, дозозалежно збільшуючи кількість мієлокаріоцитів у стані апоптозу. Раніше було встановлено, що НК викликають загибель пухлинних клітин аденокарциноми Ерліха переважно шляхом некрозу [3]. Подібна особливість впливу сполук ванадію на нормальні остеобласти лінії MC3T3E1 і клітини остеосаркоми лінії UMR106 була відзначена Molinuevo M.S. та співавт. [12]. Автори встановили, що ступінь токсичного впливу сполук ванадію був сильнішим щодо остеобластних пухлинних клітин лінії UMR106, ніж щодо нетрансформованих MC3T3E1. Більш того, автори зазначали, що сполуки ванадію у комплексі з глюкозою були здатні індукувати некротичну загибель лише клітин пухлини і не виявляли такого механізму дії щодо нетрансформованих клітин.

Встановлені нами особливості дії різних концентрацій НК щодо типу загибелі мієлокаріоцитів *in vitro* обумовлюють необхідність визначення можливих змін функціонального стану гемопоетичної системи організму. Відомо, що при радіаційному ураженні організму тварин спостерігалася аплазія КМ і відновлення кровотворення в опромінених мишей-реципієнтів можливо шляхом введення КМ. Встановлено, що під впливом опромінення у тварин групи 6 на 5-ту добу було виявлено 40-разове зменшення кількості клітин у КМ (2,3 [3,0; 3,0] $x10^5$/стегно, дані не наведені), а на 6-ту добу спостерігалася загибель усіх тварин. Введення свіжоізольованих клітин КМ (група 1) не призводило до повного відновлення медулярного кровотворення, про що свідчить зниження цього показника приблизно у 7,7 рази в порівнянні з кількістю клітин на стегно здорової неопроміненої миші лінії CBA/H віком 8 місяців, яка у середньому становить приблизно $1x10^7$ клітин (дані не наводяться).

Обробка мієлокаріоцитів перед введенням летально опроміненим реципієнтам дозозалежно зменшувала їх здатність до відновлення костковомозкового кровотворення, судячи з кількості клітин КМ на стегно у тварин груп 3–5 (табл. 1). При цьому треба зауважити, що обробка мієлокаріоцитів НК в умовно-терапевтичній дозі (співвідношення 9КМ:1НК) практично не зменшувала їх функціонального потенціалу в порівнянні з контрольними групами 1 і 2. Найнижчі показники кількості клітин КМ на стегно були відзначені в групі 5 (передобробка у співвідношенні 1КМ:9НК).

Порушення у системі кровотворення внаслідок впливу НК можуть обумовлювати зміну здатності гемопоетичних клітин-попередників належним чином підтри-

Higher concentrations of NCs (Group 4 and Group 5) dose-dependently increased the total number of apoptotic cells. Thus, the use of the highest concentration of NCs (in the ratio 1BM:9NCs) in Group 5 caused the maximum cell death by apoptosis, i.e. at the stage of early apoptosis (An^+/PI^-) it made 59.67 ± 0.56%, in late apoptosis (An^+/PI^+) this made 31.09 ± 0.39%, which was twenty and ten times higher, respectively, than in untreated cells (Group 1). The number of cells at the necrosis stage (An^-/PI^+) in all experimental groups did not exceed 0.15 ± 0.01%.

Thus, it was found that NCs already at the stage of incubation in vitro were able to adversely affect the BM cells, increasing in a dose-dependent manner the number of myelokaryocytes in the state of apoptosis. It has previously been found that NCs cause the death of Ehrlich carcinoma tumor cells mainly by necrosis [3]. A similar feature of the effect of vanadium compounds on normal osteoblast cell line, MC3T3E1 and osteosarcoma cell line, UMR106 was noted by Molinuevo M.S. et al. [12]. They found that the degree of toxicity of vanadium compounds was stronger against osteoblastic tumor cells of the UMR106 line than untransformed MC3T3E1. Moreover, the authors revealed that vanadium compounds in combination with glucose were able to induce necrotic death of only tumor cells and did not show such a mechanism of action against untransformed cells.

The peculiarities of the action of different concentrations of NCs in relation to the type of myelokaryocyte death in vitro determine the need to reveal possible changes in the functional state of hematopoietic system of the organism. It is known that in case of radiation damage to the body of animals there is BM aplasia along with restoration of hematopoiesis in irradiated recipient mice being possible if BM is introduced. It was found that under the influence of irradiation in the animals of Group 6 on day 5 there was a 40-fold decrease in the number of cells in the BM (2.3 [3.0; 3.0] x105 / thigh, no data provided), and on day 6 we observed a death of all animals. The introduction of freshly isolated BM cells (Group 1) did not lead to complete recovery of medullar hematopoiesis, as evidenced by a decrease of approximately 7.7 times compared to the number of cells per a thigh of a healthy non-irradiated CBA / H mouse aged 8 months averaging approximately 1x107 cells (no data provided).

Treatment of myelokaryocytes before administration to lethally irradiated recipients in dose-dependent manner reduced their ability to restore bone marrow hematopoiesis, judging by the number of BM cells per a high in the animals of groups 3–5 (Table 1). It should be noted that the treatment of myelokaryocytes with NCs in the conditionally therapeutic dose (ratio 9BM:1NCs) did not decrease their functional potential in comparison with the control groups 1 and 2. The lowest rates of BM cells per a thigh were observed in Group 5 (pre-treatment in 1BM: 9NCs ratio).

Disturbances in the hematopoietic system resulting from NCs may alter the ability of hematopoietic progenitor cells to properly maintain hematopoiesis, which can be estimated by the number of colony-forming units in spleen (CFUs) of lethally irradiated recipients *in vivo*.

мувати гемопоез, що може бути оцінено за кількістю колонієутворюючих одиниць у селезінці (КУОс) летально опромінених реципієнтів *in vivo*. Дійсно, встановлено, що обробка клітин КМ різними концентраціями НК (група 3–5) перед введенням опроміненим тваринам викликала дозозалежне зниження кількості КУОс у селезінці в порівнянні з контрольними групами 1 і 2 (табл. 1).

Indeed, it was found that the treatment of BM cells with different concentrations of NCs (groups 3–5) before administration to irradiated animals caused a dose-dependent decrease in the number of CFUs in the spleen compared with control groups 1 and 2 (Table 1).

Таблиця 1. Кількість клітин КМ на стегно та КУОс в опромінених мишей на восьму добу після введення клітин КМ, попередньо інкубованих з НК у різних співвідношеннях
Table 1. The number of BM cells per a thigh and CFUs in irradiated mice on day 8 after administration of BM cells pre-incubated with NCs in different ratios

Група/Group	Кількість клітин КМ/стегно, x10^5 Number of BM cells / thigh, 10^5	Кількість КУОс, абс. од. Number of CFUs, abs. units
1	13,0 [13,0; 14,0]	15,0 [14,5; 15,5]
2	12,0 [11,5; 12,5]	14,0 [14,0; 14,1]
3	11,0 [9,8; 11,5]	13,5 [13,0; 14,0]
4	7,0 [6,0; 7,0]	11,0 [10,0; 12,5]
5	4,0 [3,6; 4,3]*	6,0 [5,5; 6,5]*

Примітки: група 1 (контроль 1) – введення опроміненим реципієнтам свіжоізольованих клітин КМ (n=5); група 2 (контроль 2) – введення опроміненим реципієнтам КМ після інкубації в робочому середовищі протягом трьох годин без обробки НК (n=5); група 3 – співвідношення 9КМ:1НК (n=5); група 4 – співвідношення 1КМ:1НК (n=4); група 5 – співвідношення 1КМ:9НК (n=3); * – різниця статистично значуща у порівнянні з групою 1 (p <0.01)
Notes: Group 1 (Control 1) – maintenance of irradiated recipients of freshly isolated BM cells (n=5); Group 2 (Control 2) – introduction to irradiated recipients of BM after incubation in handling medium for 3 hours non-treated with NCs (n=5); Group 3 – ratio of 9NM:1NCs (n=5); Group 4 – ratio of 1BM:1NCs (n=4); Group 5 – ratio of 1BM:9NCs (n=3); * – difference is significant in comparison with Group 1 (p <0.01)

Суттєво, що обробка КМ НК у співвідношенні 9КМ:1НК (група 3) викликала лише 10% зниження КУОс у порівнянні з аналогічними показниками тварин груп 1 і 2 (табл. 1). Введення летально опроміненим мишам клітин КМ, попередньо оброблених в співвідношеннях 1КМ:1НК (група 4) і 1КМ:9НК (група 5) призвело до статистично значущого зменшення кількості КУОс як у порівнянні з контрольними показниками груп 1 і 2, так і з групою 3. При цьому встановлено, що інкубація клітин КМ із найбільшою концентрацією НК (група 5) спричинила максимальну інгібіцію функціонального потенціалу КУОс серед усіх дослідних груп. Таким чином, застосування НК лише в найменшій із досліджених концентрацій – в умовно-терапевтичній дозі (співвідношення 9КМ:1НК) статистично значуще не змінювало кількість КУОс у КМ.

Функціональний потенціал клітин-попередників, які здатні відновлювати кровотворення у КМ летально опромінених реципієнтів після трансплантації КМ, визначає виживаність опромінених тварин. Тотальна загибель тварин, яким не вводили КМ (група 6) спостерігалася на 6-ту добу (рис. 3) на тлі аплазії КМ. Виживаність тварин групи 3 із введенням КМ, обробленого найменшою дозою НК (9КМ:1НК), на 12 добу суттєво не відрізнялась від цього показника контрольної групи 2. Водночас обробка КМ НК у співвідношеннях 1КМ:1НК

It is crucial that the treatment of BM with NCs in the ratio of 9 BM:1NCs (Group 3) caused only a 10% decrease in CFU compared to similar indices of animals of Groups 1 and 2 (Table 1). The introduction of lethally irradiated mice BM cells, pre-treated in the ratio of 1BM: NCs (Group 4) and 1BM:9NCs (group 5) led to a significant decrease in the number of CFUs in comparison with control indices of Groups 1 and 2 as well as Group 3. The incubation of BM cells with the highest concentration of NCs (Group 5) was found to cause maximum inhibition of the functional potential of CFUs among all experimental groups. Thus, the use of NCs only in the lowest of the studied concentrations, i.e. in conditionally therapeutic dose (ratio 9BM: 1NCs) did not significantly change the amount of CFUs in BM.

The functional potential of progenitor cells that are able to restore hematopoiesis in BM of lethally irradiated recipients after BM transplantation determines the survival of irradiated animals. Total death of animals not administered with BM (Group 6) was observed on day 6 (Fig. 3) on the background of the BM aplasia. Survival of animals of Group 3 with the introduction of BM treated with the lowest dose of NCs (9BM:1NCs) for 12 days did not differ significantly from this index of Control group 2. At the same time, treatment of BM with NCs in the ratios 1BM:1NCs (Group 4) and 1BM:9NCs (Group 5) before

(група 4) та 1КМ:9НК (група 5) перед введенням опроміненим тваринам викликала суттєве зниження їх виживаності в порівнянні як з контрольними групами 1 і 2, так із групою 3 з обробкою найменшою дозою НК.

administration to irradiated animals caused a significant reduction in their survival compared to both Control groups 1 and 2 as well as Group 3 with the lowest dose of NCs treatment.

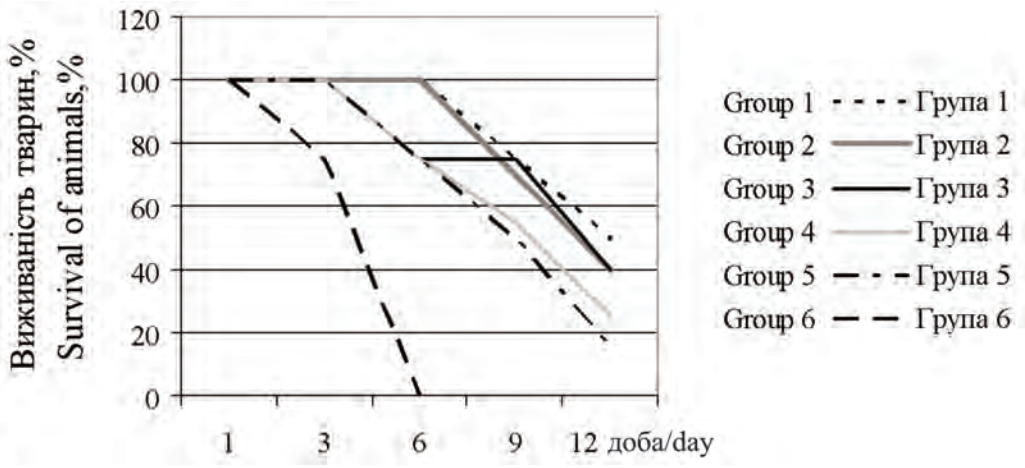


Рис. 3. Виживаність тварин після введення КМ з попередньою обробкою різними концентраціями НК
Fig. 3. Survival of animals after introduction of BM pre-treated with different concentrations of NCs

Отримані результати свідчать про те, що НК не є індиферентними сполуками щодо колонієутворюючого потенціалу (КУОс) клітин КМ, зокрема гемопоетичних клітин-попередників. Однак токсична дія НК виявляється тільки при застосуванні їх у певних концентраціях, які значно перевищують умовно-терапевтичну дозу (9КМ:1НК), ефективність застосування якої раніше була доведена при лікуванні експериментальної онкопатології [3]. Встановлено, що обробка клітин КМ найменшою дозою НК (9КМ:1НК) перед введенням опроміненим тваринам викликала збільшення кількості клітин у стані раннього апоптозу (An^+/PI^-), що свідчить про перебудову мембран клітин, зокрема появу на поверхні клітини фосфатидилсерину, який зазвичай локалізований на внутрішньому боці плазматичної мембрани. Але це свідчить лише про можливість розвитку апоптозу, оскільки на ранніх стадіях апоптозу цілісність клітинної мембрани зберігається і втрата асиметрії мембранних фосфоліпідів є оборотною. Оскільки в цій групі не було відзначено статистично значущих змін вмісту і кількості клітин КМ на стегно в опромінених тварин у порівнянні з контрольною групою 2 (введення клітин КМ без обробки НК), можна вважати, що мієлокаріоцити не втратили своєї функціональної повноцінності під впливом НК. Натомість підвищення концентрації НК в 5 і 10 разів призвело до значного збільшення клітин у стані пізнього апоптозу (An^+PI^+), що свідчить вже про порушення цілісності клітинної мембрани, проникнення пропідій йодиду (PI) крізь неї та інтеркаляцію з дефрагментованою ДНК. Такі незворотні зміни мієлокаріоцитів під впливом НК призвели в цих групах до зменшення колонієутворюючого потенціалу клітин-попередників КМ, що обумовило суттєве зниження виживаності тварин-реципієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Ризик застосування нанокомплексів, що містять наночастинки рідкісноземельних металів ($GdYEuVO_4$)

The findings indicate that NCs are not indifferent compounds with respect colony-forming potential (CFUs) of BM cells, in particular hematopoietic progenitor cells. However, the toxic effect of NCs is detected only when certain concentrations are used, significantly exceeding the conditionally therapeutic dose (9BM:1NCs), the effectiveness of which has previously been proven when treating experimental oncopathology [3]. It was found that treatment of BM cells with the lowest dose of NCs (9BM:1NCs) before administration to irradiated animals caused an increase in the number of cells in the early apoptosis (An^+/PI^-), indicating the rearrangement of cell membranes, in particular an appearance of phosphatidylserine on the cell surface which is usually localized on the inner side of plasma membrane. However, this testifies only to possibility of the apoptosis development, since at early stages of apoptosis the integrity of cell membrane is kept and the loss of membrane phospholipids' asymmetry is reversible. Because in this group there were no significant changes in the content and number of BM cells per a thigh in irradiated animals compared with Control group 2 (introduction of BM cells without NCs treatment), we can assume that myelokaryocytes have not lost their functional value under the influence of NCs. Instead, an increase in the concentration of NCs by 5 and 10 times has led to a significant rise in the cells in late apoptosis (An+PI+), which indicates a disorder of cell membrane integrity, penetration of propidium iodide (PI) through it and intercalation with defragmented DNA. Such irreversible changes in myelokaryocytes under the influence of NCs led to a decrease in the colony-forming potential of BM progenitor cells in animals of these groups, which led to a significant reduction in the survival of recipient animals.

CONCLUSIONS

1. The risk of using the nanocomplexes containing rare earth metal orthovanadates nanoparticles ($GdYEuVO_4$)

та холестерин, у дозах, що значно перевищують умовно-терапевтичну, може бути пов'язаний із їх проапоптотичним впливом на клітини кісткового мозку.

2. Встановлено дозозалежний ефект інгібіції колонієутворюючого потенціалу гемопоетичних клітин-попередників (КУОс) під впливом нанокомплексів.

3. Обробка клітин in vitro нанокомплексами в умовно-терапевтичній дозі (співвідношення 9КМ:1НК), хоча і сприяла збільшенню кількості апоптотичних клітин у загальному пулі мієлокаріоцитів, однак це не призводило до зниження їх колонієутворюючого потенціалу при введенні летально опроміненим тваринам.

4. Підвищення концентрації НК у 5 і 10 разів в порівнянні з умовно-терапевтичною дозою статистично значуще знижувало кількість КУОс, що свідчить про можливий токсичний вплив цієї сполуки щодо функціональної активності клітин-попередників гемопоезу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Goltsev A. N., Malyukin Y. V., Dubrava T. G., Babenko N. N., Gaevskaya Y. A., Chelombytko O. V. et al. Nanocomposites specifically penetrate and inhibit tumor cells. *Nanoverbundstrukturen zur besonderen Durchdringung und Hemmung von Tumorzellen*. 2016. Vol. 47(2/3). P. 156–165. DOI: https://doi.org/10.1002/mawe.201600457
2. Goltsev A. N., Babenko N. N., Gaevskaya Y. A., Bondarovich N. A., Dubrava T.G., Ostankov M.V., et al. Nanotechniques inactivate cancer stem cells. *Nanoscale Research Letters*. 2017. Vol. 12(1). 415 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s11671-017-2175-9
3. Goltsev A., Malyukin Yu., Babenko N., Gaevska Yu., Bondarovych M., Kovalenko I. et al. Mechanisms of Antitumor Effect of Nanomaterials Based on Rare Earth Orthovanadates. In: Fesenko O., Yatsenko L. (eds) Nanooptics and Photonics, Nanochemistry and Nanobiotechnology, and Their Applications. Springer Proceedings in Physics. 2020. Vol. 247. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-52268-1_1
4. Kowalski S., Wyrzykowski D., Inkielewicz-Stepniak I. Molecular and cellular mechanisms of cytotoxic activity of vanadium compounds against cancer cells. Molecules. 2020. Vol. 7. 1757 p. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules25071757
5. Saha U., Mukherjea K. K. DNA binding and nuclease activity of an oxovanadium valinato-Schiff base complex. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2014. Vol. 66. P. 166–171. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.02.033
6. González-Villalva A., Piñón-Zarate G., Piñón-Zarate G., Rodríguez-Lara V., Montaño L. F., Saldivar-Osorio L. Ultrastructural megakaryocyte modifications after vanadium inhalation in spleen and bone marrow. *Journal of Electron Microscopy*. 2009. Vol. 58(6). P. 375–380. DOI: https://doi.org/10.1093/jmicro/dfp031
7. Wang B., Tanaka K., Morita A., Ninomiya Y., Maruyama K., Fujita K. et al. Sodium orthovanadate (vanadate), a potent mitigator of radiation-induced damage to the hematopoietic system in mice. J*ournal of Radiation Research.* 2013. Vol. 54(4). P. 620–629. DOI: https://doi.org/10.1093/jrr/rrs140

and cholesterol at doses significantly exceeding the conditionally therapeutic may be associated with their proapoptotic effects on bone marrow cells.

2. The dose-dependent effect of inhibition of colony-forming potential of hematopoietic progenitor cells (CFUs) under the influence of nanocomplexes has been established.

3. Treatment of cells in vitro with nanocomplexes at a conditionally therapeutic dose (ratio 9NM:1NCs), although contributed to a rise in the number of apoptotic cells in total pool of myelokaryocytes, but this did not reduce their colony-forming potential when administered to irradiated animals.

4. Increasing the concentration of NCs five- and tenfold compared with the conditionally therapeutic dose significantly reduced the number of CFUs, indicating a possible toxic effect of this compound on functional activity of hematopoietic progenitor cells.

REFERENCES

1. Goltsev AN, Malyukin YV, Dubrava TG, Babenko NN, Gaevskaya YA, Chelombytko OV et al. Nanocomposites specifically penetrate and inhibit tumor cells. N*anoverbundstrukturen zur besonderen Durchdringung und Hemmung von Tumorzellen*. 2016;47(2/3):156–65. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/mawe.201600457
2. Goltsev AN, Babenko NN, Gaevskaya YA, Bondarovich NA, Dubrava TG, Ostankov MV et al. Nanotechniques inactivate cancer stem cells. *Nanoscale Research Letters*. 2017;12(1):415. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s11671-017-2175-9
3. Goltsev A, Malyukin Yu, Babenko N, Gaevska Yu, Bondarovych M, Kovalenko I et al. Mechanisms of Antitumor Effect of Nanomaterials Based on Rare Earth Orthovanadates. In: Fesenko O., Yatsenko L. (eds) Nanooptics and Photonics, Nanochemistry and Nanobiotechnology, and Their Applications. Springer Proceedings in Physics. 2020;247. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-52268-1_1
4. Kowalski S, Wyrzykowski D, Inkielewicz-Stepniak I. Molecular and cellular mechanisms of cytotoxic activity of vanadium compounds against cancer cells. Molecules. 2020;25(7):1757. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/molecules25071757
5. Saha U, Mukherjea KK. DNA binding and nuclease activity of an oxovanadium valinato-Schiff base complex. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2014;66:166–71. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.02.033
6. González-Villalva A, Piñón-Zarate G, Piñón-Zarate G, Rodríguez-Lara V, Montaño LF, Saldivar-Osorio L. Ultrastructural megakaryocyte modifications after vanadium inhalation in spleen and bone marrow. *Journal of Electron Microscopy.* 2009;l.58(6):375–80. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/jmicro/dfp031
7. Wang B, Tanaka K, Morita A, Ninomiya Y, Maruyama K, Fujita K et al. Sodium orthovanadate (vanadate), a potent mitigator of radiation-induced damage to the hematopoietic system in mice. *Journal of Radiation Research.* 2013;54(4):620–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/jrr/rrs140

8. Altamirano-Lozano M., Valverde M., Alvarez-Barrera L. Genotoxic studies of vanadium pentoxide (V(2)O(5)) in male mice. II. Effects in several mouse tissues. Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis. 1999. Vol. 19(4). P. 243–255. DOI: https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6866(1999)19:4<243::aid-tcm1>3.0.co;2-j
9. Клочков В. К. Спосіб отримання водної дисперсії холестерину: пат. № 10801 України: заявл. 10.03.2015.
10. Till J. E., McCulloch E. A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Journal of Radiation Research*. 1961. Vol. 14(12). P. 213–222. DOI: https://doi.org/10.2307/3570892
11. Гольцев А. М., Бондарович М. О., Бабенко Н. М., Гаєвська Ю. О., Дубрава Т. Г., Останков М. В. Використання наноматеріалів у кріобіології та кріомедицині. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2020. № 30(4). P. 313–330. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo30.04.313
12. Molinuevo M. S., Barrio D. A., Cortizo A. M., Etcheverry S. B. Antitumoral properties of two new vanadyl (IV) complexes in osteoblasts in culture: role of apoptosis and oxidative stress. *Cancer Chemother and Pharmacology*. 2004. Vol. 53(2). P. 163–172. DOI: https://doi.org/10.1007/s00280-003-0708-7

8. Altamirano-Lozano M, Valverde M, Alvarez-Barrera L. Genotoxic studies of vanadium pentoxide (V(2)O(5)) in male mice. II. Effects in several mouse tissues. Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis. 1999;19(4):243–55. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6866(1999)19:4<243::aid-tcm1>3.0.co;2-j
9. Klochkov VK. Method for Producing Water Dispersion of Cholesterol inventor. [dissertation]. Patent 10801. Ukraine. 2015 Mar 10. (In Ukrainian).
10. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Journal of Radiation Research*. 1961;14(12):213–22. (In English). DOI: https://doi.org/10.2307/3570892
11. Goltsev AM, Bondarovych MO, Babenko NM, Gaevska YO, Dubrava TG, Ostankov MV. Use of Nanomaterials in Cryobiology and Cryomedicine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2020;30(4):313–30. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.15407/cryo30.04.313
12. Molinuevo MS, Barrio DA, Cortizo AM, Etcheverry SB. Antitumoral properties of two new vanadyl (IV) complexes in osteoblasts in culture: role of apoptosis and oxidative stress. *Cancer Chemother and Pharmacology.* 2004;53(2):163–72. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00280-003-0708-7

Перспективи подальших досліджень

Доведена відсутність негативного впливу НК в умовно-терапевтичній дозі щодо функціональної активності гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку експериментальних тварин. Раніше було показано, що застосування такої самої дози НК призводило до пригнічення росту пухлини [3]. Це відкриває перспективи для створення протипухлинних лікарських засобів на основі НК, які індиферентні по відношенню до гемопоетичних клітин-попередників.

Prospects for further research

No negative effect of NCs in conditionally therapeutic dose on functional activity of bone marrow hematopoietic progenitor cells of experimental animals has been proven. The use of the same dose of NCs has previously been shown to inhibit the tumor growth [3]. This opens up the prospects for developing the anticancer drugs based on NCs, which are indifferent to hematopoietic progenitor cells.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Funding information

Funded by the State Budget of Ukraine.

Подяка

Автори статті висловлюють найщирішу вдячність провідному інженеру повіркової лабораторії клінічної дозиметрії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» О. Курову за допомогу у проведенні експериментів з опромінення тварин та старшому науковому співробітнику відділу наноструктурних матеріалів Інституту сцинтиляційних матеріалів Національної академії наук України кандидату хімічних наук В. Клочкову за здійснення синтезу нанокомплексів на основі наночастинок ортованадатів рідкісноземельних металів та холестерину.

Acknowledgments

The authors of the paper express their sincere gratitude to the leading engineer of the Calibration Laboratory of Clinical Dosimetry of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine" Oleksander Kurov for his assistance in performing the experiments on animal irradiation as well as to senior researcher at the Department of Nanostructured Materials of the Institute for Scintillation Materials of the National Academy of Sciences of Ukraine Ph.D. Volodymyr Klochkov for synthesizing the nanocomplexes.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гольцев Анатолій Миколайович – доктор медичних наук, професор, академік Національної академії наук України, директор Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: cryopato@gmail.com,
моб.: +38 (050) 909-28-33.
Внесок автора: *розробка концепції дослідження.*

Дубрава Тетяна Георгіївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу кріопатофізіології та імунології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: tgdubrava@gmail.com,
моб.: +38 (050) 593-49-31.
Внесок автора: *розробка дизайну дослідження.*

Гаєвська Юлія Олександрівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріопатофізіології та імунології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: yugaevska@gmail.com,
моб.: +38 (097) 286-80-93.
Внесок автора: *підбір груп експериментальних тварин за темою роботи, написання тексту статті.*

Бабенко Наталя Миколаївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріопатофізіології та імунології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: natbabenko73@gmail.com,
моб.: +38 (096) 530-80-65.
Внесок автора: *підбір джерел літератури, написання тексту статті.*

Бондарович Микола Олександрович – кандидат біологічних наук, науковий співробітник відділу кріопатофізіології та імунології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: nikolay.bondarovich@gmail.com;
моб.: +38 (098) 281-41-12.
Внесок автора: *статистичне опрацювання отриманих даних.*

Луценко Олена Дмитрівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріопатофізіології та імунології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: lenalutsenko809@gmail.com,
моб.: +38 (095) 608-23-19
Внесок автора: *участь у проведенні експериментальних досліджень.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Goltsev Anatoliy Mykolayovych – MD, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Director of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: cryopato@gmail.com,
ph: +38 (050) 909-28-33.
Author's contribution: *study concept development.*

Dubrava Tetyana Georgiina – Ph.D., Senior Researcher, Leading Researcher of Department of Cryopathophysiology and Immunology of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: tgdubrava@gmail.com,
ph: +38 (050) 593-49-31.
Author's contribution: *study design development.*

Gaevska Yuliia Oleksandrivna – Ph.D., Senior Researcher of the Department of Cryopathophysiology and Immunology of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: yugaevska@gmail.com,
ph: +38 (097) 286-80-93.
Author's contribution: *selecting experimental animals in the scope of the study issue, writing the paper.*

Babenko Natalia Mykolaivna – Ph.D., Senior Researcher of the Department of Cryopathophysiology and Immunology of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: natbabenko73@gmail.com,
ph: +38 (096) 530-80-65.
Author's contribution: *literature sourcing, writing the article.*

Bondarovych Mykola Oleksandrovych – Ph.D., Senior Researcher of the Department of Cryopathophysiology and Immunology of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: nikolay.bondarovich@gmail.com,
ph: +38 (098) 281-41-12.
Author's contribution: *statistical processing of the obtained data.*

Lutsenko Olena Dmytriivna – Ph.D., Senior Researcher, Senior Researcher of the Department of Cryopathophysiology and Immunology of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: lenalutsenko809@gmail.com,
ph: +38 (095) 608-23-19.
Author's contribution: *participation in performing the experiments.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.22-33
УДК 35.072.2:504.064.3:621.311.25

Особливості комунікації управлінців державних служб і установ зони спостереження за умови надзвичайної ситуації на АЕС

Прилипко В. А.[1], ORCID: 0000-0001-7566-6788, e-mail: medsocncrm@gmail.com
Петриченко О. О.[2], ORCID: 0000-0003-3226-2008, e-mail: medlu@ukr.net
Морозова М. М.[1], ORCID: 0000-0003-3805-6766, e-mail: medsocncrm@gmail.com
Бондаренко І. В.[1], ORCID: 0000-0003-3205-3652, e-mail: medsocncrm@gmail.com
[1]*Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», Київ, Україна*
[2]*Національна академія медичних наук України, Київ, Україна*

Peculiarities of communication of managing civil servants and the control area institutions in case of emergency at NPP

Prylypko V. A.[1], ORCID: 0000-0001-7566-6788, e-mail: medsocncrm@gmail.com
Petrychenko O. O.[2], ORCID: 0000-0003-3226-2008, e-mail: medlu@ukr.net
Morozova M. M.[1], ORCID: 0000-0003-3805-6766, e-mail: medsocncrm@gmail.com
Bondarenko I. V.[1], ORCID: 0000-0003-3205-3652,e-mail: medsocncrm@gmail.com
[1]*State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*
[2]*National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Ключові слова:
зона спостереження АЕС, експертні оцінки, реагування і готовність.

Для цитування:
Прилипко В. А., Петриченко О. О., Морозова М. М., Бондаренко І. В. Особливості комунікації управлінців державних служб і установ зони спостереження за умови надзвичайної ситуації на АЕС. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. XXIX. № 2. С. 22–33. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.22-33

Для кореспонденції:
Прилипко Валентина Антонівна
Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України, лабораторія медико-соціальних досліджень;
вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: medsocncrm@gmail.com

© Прилипко В. А., Петриченко О. О., Морозова М. М., Бондаренко І. В., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Реалізацію заходів захисту населення зони спостереження (ЗС) забезпечує «Система аварійної готовності та реагування ДП «НАЕК «Енергоатом» на аварії та надзвичайні ситуації на АЕС України» (САР) у складі єдиної державної системи цивільного захисту.

Мета роботи – визначення особливостей взаємодії різних управлінських структур з питань радіаційного захисту населення в зонах спостереження на випадок надзвичайної ситуації (НС) на АЕС.

Матеріали та методи. У процесі дослідження був застосований метод експертного оцінювання. Сформовані п'ять груп експертів, які несуть відповідальність за стан радіаційного захисту різних груп населення зони спостереження (ЗС) Южноукраїнської АЕС (ЮУАЕС) та є компетентними за основними критеріями. При експертних оцінках були використані напівзакриті та відкриті питання, в закритих застосовувалась порядкова 5-бальна шкала, а для інших – номінальні. При їх обробці застосовувалися статистичні методи, які призначені для аналізу нечислової інформації.

Результати та їх обговорення. На випадок НС на ЮУАЕС система оповіщення керівників органів місцевої влади міст і сільських населених пунктів (СНП) ЗС є «більш-менш» ефективною і може бути реалізована протягом 30 хвилин. Населення ЗС забезпечене препаратами стабільного йоду, засобами індивідуального захисту найкраще забезпечене населення м. Южноукраїнськ, дещо нижче – м. Вознесенськ та СНП. Найнижчий рівень забезпеченості аптечками, захисним одягом і респіраторами – на сільських територіях. Реалізація заходів щодо обмеження споживання продуктів харчування, забруднених радіонуклідами і забезпечення «чистими», а також обмеження споживання питної води, забрудненої радіонуклідами, та забезпечення «чистою» складає близько 3,0 балів («близько 50% від необхідного»).

Висновки. Аналіз даних експертних оцінок свідчить, що службами АЕС і ДСНС проводяться періодичні навчання на випадок НС на АЕС, що формує стереотипи поведінки управлінців державних служб і установ. Рівень готовності реалізації захисних заходів на випадок НС на ЮУАЕС різний, залежно від державної служби і установи та їх розміщення в зоні спостереження. Рівень готовності в місті-супутнику найвищий, нижчий в містах і найнижчий на сільських територіях. Рівень оснащення служб цивільного захисту (ЦЗ) і МСЧ дуже низький.

Key words:
NPP control area, expert evaluations, response and readiness.

For citation:
Prylypko VA, Petrychenko OO, Morozova MM, Bondarenko IV. Peculiarities of communication of managing civil servants and the control area institutions in case of emergency at NPP. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(2):22–33. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.22-33

For correspondence:
Prylypko Valentina Antonivna
State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Medical and Social Research Laboratory;
53, Yu. Illenko Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: medsocncrm@gmail.com

© Prylypko V. A., Petrychenko O. O., Morozova M. M., Bondarenko I. V., 2021

ABSTRACT

Background. Implementing the measures to protect the control area (CA) population is ensured by Emergency Planning and Response System of "NNEGC" Energoatom" in case of accidents and emergencies at NPPs of Ukraine (EPR) as a part of the Unified State Civil Protection System (USCPS).

Purpose. Specifying the features of interaction between different management structures in the domain of radiation protection of the control area population in case of emergencies at nuclear power plants.

Materials and methods. The expert evaluation method was utilized in the research process. Five main groups of experts, responsible for the state of radiation protection of various population groups of South-Ukrainian NPP (SUNPP) control area and qualified according to the key criteria, have been formed. Semi-closed-ended and open-ended questions were used in the expert evaluations, a 5-point scale was used in closed-ended ones, and nominal ones were used for others. When processing, statistical methods designed to analyze non-numerical information were applied.

Results and discussion. In case of emergency at SUNPP, the system of alerting municipal authority executives of cities and rural settlements of the control area is "more or less" effective and can be achieved within 30 minutes. The control area population is provided with stable iodine agents, the population of Yuzhnoukrainsk is provided with individual protective gear in the best way; Voznesensk and rural settlements have a little lower levels of supply. The rural areas are characterized by the lowest level of first aid kits, protective clothing and respirators supplies. Implementing the measures to limit the consumption of food contaminated with radionuclides and to provide "clean" one, as well as to restrict the consumption of drinking water contaminated with radionuclides, and to provide "clean" one is about 3.0 points ("approximately 50% of what is needed").

Conclusion. The analysis of expert evaluation data shows that the NPP and the State Emergency Service conduct regular training in case of emergency at NPP forming stereotypes of behavior of managing civil servants. The level of readiness to put protective measures in action in case of emergency at SUNPP varies, depending on the state service and institution as well the location of those ones in the control area. The level of readiness in the edge city is the highest; it is lower in cities and the lowest in the rural areas. The level of being equipped with key facilities is extremely low in civil protection services and primary healthcare units.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
02.03.2021	26.04.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» «Соціальні детермінанти здоров'я та ризики проживання населення в зонах спостереження атомних електростанцій». Номер державної реєстрації: 0119U100647, шифр теми: 603, прикладна, термін виконання 2019–2021 рр., керівник – завідувач лабораторії медико-соціальних досліджень Інституту радіаційної гігієни і епідеміології, доктор медичних наук, професор Прилипко В. А.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" which is "Social determinants of health and risks of living in the observation zones of nuclear power plants" (state registration number: 0119U100647, research project code: 603, applied, period for performance: 2019–2021, led by Head of Medical and Social Research Laboratory of Institute of Radiation Hygiene and Epidemiology, Doctor of Medical Science, Professor V.A. Prylypko).

ВСТУП

Атомна енергетика в Україні виробляє більше 50,0 % електроенергії. Виходячи з міжнародних зобов'язань

INTRODUCTION

Nuclear energy in Ukraine produces more than 50.0% of electricity. Based on Ukraine's international obligations

України та вимог Оновленої Енергетичної Стратегії до 2035 року, головним завданням держави є забезпечення високого рівня безпеки енергоблоків. Безпека на атомних електростанціях (АЕС) досягається за рахунок послідовної реалізації певних спеціальних заходів на п'яти рівнях стратегії глибокоешелонованого захисту. Аварійна готовність і реагування – останній з п'яти рівнів реалізації стратегії глибокоешелонованого захисту [1, 2]. Реалізацію заходів цього рівня забезпечує «Система аварійної готовності та реагування ДП «НАЕК «Енергоатом» на аварії та надзвичайні ситуації на АЕС України» (САР), яка виконує свої функції у складі єдиної державної системи цивільного захисту (ЄДСЦЗ).

Наукові установи більшості країн світу приділяють увагу дослідженням, що стосуються безпеки АЕС та населення ЗС. За програмою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Іонізуюче випромінювання», «Радіаційні надзвичайні ситуації» розроблено «Спільний план радіаційного управління надзвичайними ситуаціями міжнародних організацій». Бельгійський центр ядерних досліджень (SCK·CEN) проводить дослідження, пов'язані з ядерною безпекою, поводженням з відходами, захистом людини та навколишнього середовища, соціальними наслідками ядерних технологій [3]. Досліджуються проблеми, пов'язані з ризиком проживання в 10-кілометрових ЗС АЕС у Німеччині та Великобританії [4]. На сайтах діючих АЕС у Франції викладається щорічний звіт громадської інформації про основні ядерні об'єкти (Centrale nucléaire du Bugey, France). Вивчаються питання, пов'язані з ядерними та радіаційними ризиками АЕС (l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, France, Cristian Pierret). Близькі за тематикою роботи проводяться у Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті радіаційної гігієни імені П.В. Рамзаєва щодо проблеми аналітичного забезпечення комунікації ризиків [5]. У Білоруському державному технологічному університеті розробляються питання радіаційної безпеки із захисту населення і об'єктів від надзвичайних ситуацій [6].

В Україні науковцями Національного наукового центру радіаційної медицини Національної академії медичних наук України (ННЦРМ НАМН України) проводяться дослідження щодо радіаційно-гігієнічних принципів обґрунтування розмірів і функціонування зон спостереження АЕС, пропозицій щодо змін у законодавчих та нормативних документах України, які врегулюють вимоги Євросоюзу [7]. Український науково-дослідний інститут цивільного захисту розробляє питання оповіщення населення про загрозу виникнення надзвичайних ситуацій з адаптацією нормативно-правових актів з урахуванням досвіду передових країн Європейського Союзу, Сполучених Штатів Америки, Ізраїлю [8, 9]. В Інституті державного управління у сфері цивільного захисту (ЦЗ) досліджено проблемні питання інформаційного забезпечення цивільного захисту України та окреслено завдання щодо створення системи інформаційно-аналітичного забезпечення цивільного захисту [10]. У Національному інституті стратегічних досліджень

and the requirements of the Renewed Energy Strategy till 2035, the primary goal of the state is ensuring a high level of security of power units. Safety at nuclear power plants (NPPs) is achieved through the consistent implementation of certain special measures at five levels of defense-in-depth strategy. Emergency planning and response is the last out of the five levels of defense-in-depth strategy [1, 2]. The implementation of measures of this level is ensured by Emergency Planning and Response System of "NNEGC" Energoatom" for accidents and emergencies at NPPs of Ukraine (EPR), performing its functions as a part of the Unified State Civil Protection System (USCPS).

Scientific institutions in most countries of the world pay attention to research related to the safety of nuclear power plants and the control area population. Under the World Health Organization (WHO) program "Ionizing Radiation", "Radiation Emergencies", they developed "Joint Radiation Emergency Management Plan of the International Organizations". The Belgian Nuclear Research Centre (SCK CEN) conducts research focused on nuclear safety, waste management, human and environmental protection, and social consequences of nuclear technology [3]. The issues related to the risk of living on 10-kilometer control areas of NPP in Germany and the United Kingdom are studied [4]. The websites of existing nuclear power plants in France publish an annual public information report on major nuclear facilities (Centrale nucléaire du Bugey, France). The issues regaring nuclear and radiation risks of nuclear power plants (l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, France, Cristian Pierret) are studied. Similar activities are being carried out at P.V. Ramzaev St. Petersburg Scientific Research Institute of Radiation Hygiene dealing with the issue of analytical support of risk communication [5]. Belarusian State Technological University is elaborating radiation safety issues to protect the population and facilities from emergencies [6].

In Ukraine, the scientists of National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Sciences of Ukraine (NRCRM NAS of Ukraine) conduct research related to radiation and hygienic principles of substantiation of the size and operation of NPP control areas, suggestions concerning changes in legislative and regulatory documents of Ukraine, which will regulate the requirements of the European Union [7]. Ukrainian Research Institute of Civil Defense elaborates the issue of alerting the population if there is a threat of emergencies with the adaptation of regulations, taking into account the experience of advanced countries of the European Union, the United States, Israel [8, 9]. The experts of Institute of Public Administration and Research in Civil Protection have studied the challenging issues of information assurance of civil defense of Ukraine and outlined the task of creating a system of information and analytical support of civil defense (CD) [10]. National Institute for Strategic Studies monitors the changes in Ukraine's civil defense system in the context of modern military-political conflicts, focusing on the inconsistencies of political and managerial decisions in implementing civil defense [11].

Analysis of research data in Ukraine shows that protecting the control area population in case of emergency,

відстежуються зміни системи цивільного захисту України в умовах сучасних військово-політичних конфліктів, зосереджуючи увагу на суперечливості політико-управлінських рішень у процесі реалізації ЦЗ [11].

Аналіз даних досліджень в Україні свідчить, що захист населення зони спостереження на випадок НС, залежить не лише від ДП «НАЕК «Енергоатом», яке забезпечує ядерну та радіаційну безпеку і несе відповідальність за ядерну шкоду, а, значною мірою, від сил ЦЗ. Сьогодні в усіх країнах світу, які використовують ядерні установки, велике значення надається питанням роботи з громадськістю.

Мета роботи – визначення особливостей взаємодії різних управлінських структур з питань радіаційного захисту населення в зонах спостереження на випадок надзвичайних ситуацій на АЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для оптимізації соціально-управлінської складової ризику здоров'я населення зон спостереження АЕС на випадок НС було проведено експертне опитування фахівців різних управлінських структур ЗС та фахівців ЮУАЕС. У процесі дослідження був застосований метод експертного оцінювання [12]. Для проведення експертного опитування були сформовані п'ять основних груп експертів, які несуть відповідальність за стан радіаційного захисту різних груп населення ЗС ЮУАЕС. До першої групи експертів увійшли управлінці органів виконавчої влади та місцевого самоврядування (ОМС) м. Южноукраїнськ (місто-супутник ЮУАЕС), м. Вознесенськ та СНП Арбузинського району. Друга група експертів складалася із фахівців ЮУАЕС. Третя група була сформована зі спеціалістів міського та районного відділів управління освіти та директорів шкіл, до четвертої групи входили управлінці медичних установ, до п'ятої – управлінці суб'єктів господарювання. Відбір експертів проходив за основними критеріями компетентності: освіченість в питаннях радіаційного захисту, стаж роботи за фахом не менше 5 років, профіль роботи, досвід роботи та посада. Середній стаж роботи управлінців органів виконавчої влади та місцевого самоврядування склав 9,2 роки, фахівців ЮУАЕС – 19,4 роки, освітян – 5 років, медиків – 9 років, управлінців суб'єктів господарювання – 23,6 роки. Групу експертів склали 42 управлінця. Для кожної групи експертів були розроблені анкети, у кожній з них були окремі спільні блоки питань, які можуть порівнюватися з відповідями усіх груп експертів чи окремими групами.

Для отримання первинних емпіричних даних застосовувалося просте впорядкування значень, їх парне чи послідовне порівняння, а також процедури, що забезпечують ідентифікацію змінної величини, що вимірюється. При експертних оцінках у закритих питаннях застосовувалась порядкова 5-бальна шкала вимірювання, а для інших – номінальні шкали вимірювання. Були також використані напівзакриті та відкриті питання залежно від статусу проблеми, що представлена до вирішення. При їх обробці застосовувалися статистичні методи, які призначені для аналізу нечислової інформації.

depends not only on SE "NNEGC" Energoatom", which provides nuclear and radiation safety and is responsible for nuclear damage, but also considerably on civil defense forces. Up to date, in all countries where nuclear facilities are utilized, public relations issues are of great importance.

Purpose – specifying the features of interaction between different management structures in the domain of radiation protection of the control area population in case of emergencies at nuclear power plants.

MATERIALS AND METHODS

In order to enhance a social and managerial component of the health risk of NPP control area population, in case of emergencies, an expert survey of specialists of various management CA structures and SUNPP specialists was conducted. The expert evaluation method was applied in the course of the study [12]. To conduct an expert survey, five main groups of experts, responsible for the state of radiation protection of various population groups of South-Ukrainian NPP (SUNPP) control area, were formed. Group 1 was represented by the executive body and local government officials of Yuzhnoukrainsk (SUNPP edge city), Voznesensk and rural settlements (RS) of Arbuzyn district. Group 2 of experts included SUNPP specialists. Group 3 enrolled specialists from the municipal and district departments of education and school principals, Group 4 included executives of medical institutions, and Group 5 was represented by managers of business entities. The selection of experts was based on the main competency criteria: education in radiation protection, relevant professional experience of at least 5 years, job profile, work experience and position. The average length of service of executive body and local government officials was 9.2 years, SUNPP specialists – 19.4 years, educators – 5 years, physicians – 9 years, managers of business entities – 23.6 years. The group of experts consisted of 42 managers. Questionnaires were elaborated for each group of experts, and each of them had separate common blocks of questions that could be compared to the answers of all groups of experts or separate groups.

To obtain primary empirical data, a simple ordering of values, pairwise or sequential comparison of those ones, as well as procedures to identify the variable being measured were used. In expert evaluations in closed-ended questions, an ordinal 5-point measurement scale was used, while for others – nominal measurement scales. Half-closed-ended and open-ended questions were also used depending on the status of the issue to be resolved. When processing, statistical methods, designed to analyze non-numerical information, were utilized.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз оцінок експертів-службовців органів місцевого самоврядування, як головної ланки взаємодії між населенням ЗС і державними службами на випадок НС на АЕС, і їх порівняльна оцінка з оцінками експертів суб'єктів господарювання, освіти, медичних установ і працівників АЕС дозволяє з'ясувати особливості механізму їх взаємодії за умови НС.

За оцінками експертів ЗС, виконання цільових програм захисту населення ЗС АЕС, як державного фінансування, так і за позабюджетного, краще реалізовано в містах Южноукраїнськ, Вознесенськ і значно гірше – на сільських територіях.

На випадок НС на АЕС, за оцінками експертів – співробітників АЕС, система оповіщення керівництва органів місцевої влади міст і СНП ЗС є «більш-менш» ефективною і може бути реалізована протягом 30 хвилин. За оцінками експертів ОМС на всіх територіях проживання на випадок НС будуть задіяні усі системи оповіщення, як локальні, що несуть мінімум необхідної інформації в перші години (сирени, гучномовці), так і загальнодержавні (телекомунікаційні мережі, інтернет, мобільний зв'язок). За оцінками експертів – суб'єктів господарювання, у структурі системи оповіщення на випадок НС на об'єктах ЗС на першому місці – гучномовці і сирени, на другому – мобільний зв'язок, на третьому – телекомунікаційні мережі, на четвертому – інтернет і смс-повідомлення (рис. 1). За оцінками експертів-освітян, усі системи централізованого оповіщення персоналу та учнів будуть задіяні на випадок НС: мобільний зв'язок (80,0 %) і смс-повідомлення (60,0 %), сирени (дзвінок) і гучномовці (60,0 %), місцеве радіомовлення (40,0 %) і телекомунікаційні мережі (30,0 %).

Аналіз оцінок експертів свідчить, що більш високі оцінки щодо систем оповіщення на випадок НС, надали експерти м. Южноукраїнськ, нижчі – м. Вознесенськ і найнижчі – експерти сільських територій (рис. 2). За отриманими даними, поєднання всіх систем оповіщення на випадок НС, може забезпечити 100,0 % охоплення населення за короткий проміжок часу.

RESULTS AND DISCUSSION

Analysing the evaluations of experts-employees of local government bodies, as the main link of interaction between the control area population and state services in case of emergency at NPPs, as well as comparative evaluation of those ones with scores of experts of business entities, education, medical establishments and employees of NPP makes it possible to figure out the features of the mechanism of their interaction in case of emergency.

According to the control area experts, fulfilling targeted programs to protect the NPP control area population, both state and extra-budgetary, is better implemented in the Yuzhnoukrainsk and Voznesensk while it is substantially worse in rural areas.

In case of emergency at NPP, the system of alerting municipal authority executives of cities and rural settlements of the control area is "more or less" effective and can be achieved within 30 minutes as assessed by expert-employees. According to local government experts, in all settlement areas, in case of emergency, all alerting systems will be utilized, both the local ones, providing the minimum necessary information within the first hours (sirens, speakers), and the national-level ones (telecom networks, Internet, mobile communication). According to experts of business entities, the structure of the alerting system in case of emergency on the control area objects is as follows: loudspeakers and sirens go first, mobile communication goes second, telecom networks – third, Internet and SMS – fourth (Fig. 1). According to educators, all centralized systems alerting staff and students will be utilized in case of emergency: mobile communication (80.0%) and SMS (60.0%), sirens (call) and loudspeakers (60.0%), local radio broadcasting (40.0%) and telecom networks (30.0 %).

Analysis of expert assessments shows that higher scores for emergency alert systems were provided by experts from Yuzhnoukrainsk, lower ones – by Voznesensk and the lowest scores were provided by rural area experts (Fig. 2). According to the data obtained, the combination of all alert systems, in case of emergency, can cover 100.0 % of the population in a short period of time.

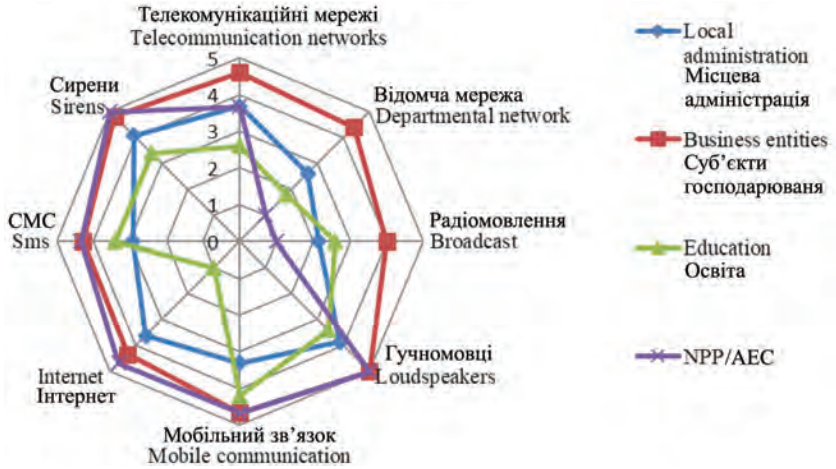


Рис. 1. Оцінки експертів різних служб ЗС систем централізованого оповіщення населення ЗС на випадок НС на АЕС, за 5-бальною шкалою

Fig. 1. Scores provided by experts of different control area services for the systems of centralized alerting the control area population, in case of emergency at NPP, according to a 5-point scale

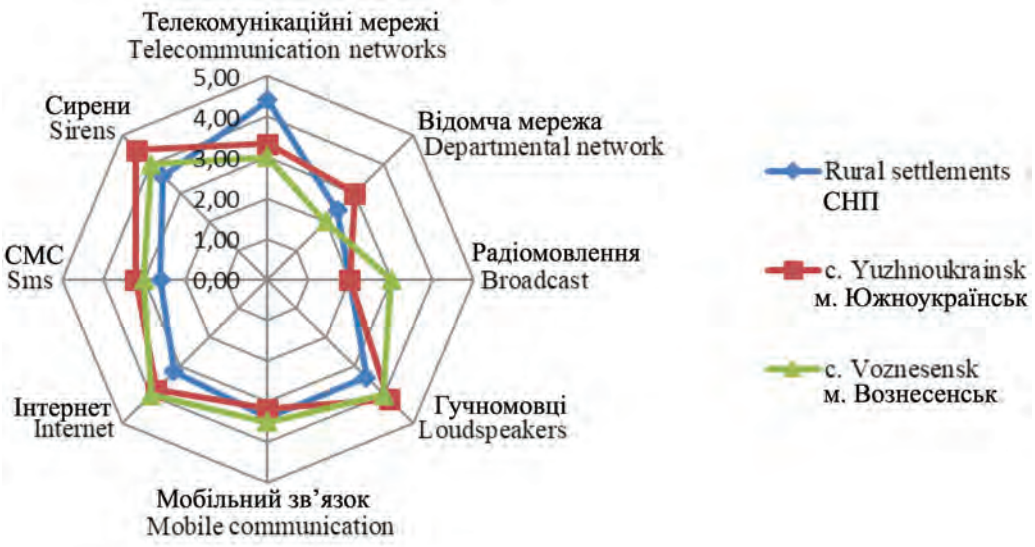


Рис. 2. Оцінки експертів ОМС систем оповіщення населення за умови НС залежно від території, у балах

Fig. 2. Scores provided by local government experts for the system alerting the population, in case of emergency, depending on the territory, in points

Проводячи порівняльну оцінку між зверненнями за інформацією на випадок НС можна стверджувати, що ОМС, залежно від місця роботи, обирають різні джерела для інформування населення, в містах Южноукраїнськ і Вознесенськ, в першу чергу, звертаються до ВП ЮУАЕС, потім – до ДСНС, на сільських територіях – до ДСНС.

На випадок НС, за оцінками експертів ОМС, експертів – суб'єктів господарювання, найкраще засобами індивідуального захисту (ЗІЗ), респіраторами, побутовими аптечками, препаратами стабільного йоду забезпечене населення м. Южноукраїнськ (4,0 бали), дещо нижчі оцінки, на рівні 3,0 балів – у м. Вознесенськ і найнижчі – у СНП – частково забезпечені (2,3 бали).

За оцінками експертів-освітян, забезпеченість засобами індивідуального захисту учнів шкіл міст ЗС складає 4,5 ± 0,50, респіраторами і протигазами – 4,2 ± 0,80, аптечками побутовими – 4,0 ±0,70 за 5-бальною шкалою. У школах запаси препаратів стабільного йоду відсутні, але їх можна отримати, за необхідності, в аптеках і медичних закладах. Населення ЗС повною мірою забезпечене препаратами стабільного йоду (за місцем проживання всі групи населення). Засоби колективного захисту (протирадіаційні укриття) відсутні на всій території ЗС. Укриття населення, учнів у захисних спорудах не передбачається планом робіт на випадок НС на ЮУАЕС, а лише евакуація. У м. Вознесенськ і в окремих СНП біля шкіл є прості укриття, які розміщені на відстані 500 м, але вони не відповідають вимогам радіаційного захисту і не обладнані водопроводом і вентиляцією.

Дозиметричні прилади і прилади радіаційної розвідки є лише в управлінців ОМС м. Южноукраїнськ, дозиметричні прилади є в управлінців м. Вознесенськ, у ОМС на сільських територіях дозиметричні прилади відсутні. У розпорядженні служб цивільного захисту суб'єктів господарювання, шкіл дозиметричні прилади практично відсутні на всій території ЗС, зокрема на сільських територіях.

Carrying out a comparative evaluation between requests for information in case of emergency, it can be affirmed that local governments, depending on the place of employment, choose different sources to inform the population, like in Yuzhnoukrainsk and Voznesensk they first contact SD South-Ukraine NPP, the State Emergency Service, in rural areas – the State Emergency Service.

In case of emergency, according to local government experts and business experts, the population of Yuzhnoukrainsk is provided with individual protective gear, respirators, first aid kits, stable iodine agents in the best way (4.0 points), Voznesensk has lower score, i.e. 3.0 points, while the lowest one is observed in rural areas – partially provided with individual protective gear (2.3 points).

The experts from education sphere have evaluated that according to a 5-point scale scale, the availability of individual protective gear for students of schools in the cities located on the control area is 4.5 ± 0.50, respirators and gas masks – 4.2 ± 0.80, household first aid kits – 4.0 ± 0.70. Schools do not have supplies of stable iodine agents, but, if necessary, they can be obtained at pharmacies and medical institutions. The control area population is fully provided with stable iodine agents (at the place of residence of all population groups). There are no means of collective protection (radiation shelters) throughout the control area. Sheltering of the population and students in defense buildings is not provided by the plan of actions in case of emergency at SUNPP, evacuation only. In Voznesensk and in some rural settlements near schools there are simple shelters, located at a distance of 500m, however they do not meet the requirements of radiation protection and are not equipped with water supply and ventilation.

Dosimetric devices and radiation survey devices are available only for officials of local government bodies of Yuzhnoukrainsk, dosimetric devices are available for Voznesensk officials, local government bodies in rural areas do not have dosimetric devices. There are almost

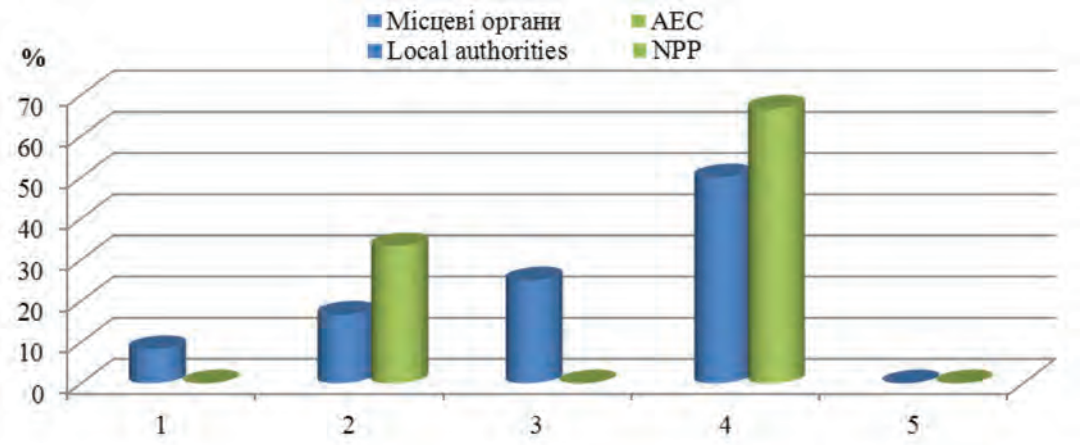
Складна ситуація щодо рівня технічного оснащення служби ЦЗ у зоні спостереження. Вкрай незадовільний стан у СНП, за даними експертів ОМС сільських територій. У м. Вознесенськ 50,0 % експертів вважають, що він незадовільний, найкраща ситуація в м. Южноукраїнськ – 83,3 % експертів вважають, що оснащення ЦЗ задовільне. Середні оцінки експертів технічного оснащення служби ЦЗ у ЗС ЮУАЕС на випадок НС складають: СНП – 2,25 ± 0,48, м. Вознесенськ – 3,00±1,00, м. Южноукраїнськ – 3,83 ± 0,17 (задовільний).

Фінансування та матеріально-технічне забезпечення заходів ЦЗ, за оцінками експертів-суб'єктів господарювання, дуже низьке (1,53 бала), в основному за рахунок місцевого та власного бюджетів. Розподіл оцінок рівня технічного оснащення служби ЦЗ у зоні спостереження АЕС на випадок НС суттєво відрізняється в управлінців ОМС і фахівців АЕС (рис. 3).

no dosimetric devices at the disposal of civil protection services of business entities and schools in the entire control area, especially in rural areas.

The level of technological infrastructure of the civil protection service in the control area is quite challenging. Extremely unsatisfactory situation is observed in rural areas, according to experts of local governments. In Voznesensk, 50.0 % of experts believe that it is unsatisfactory, the best situation is in Yuzhnoukrainsk – 83.3 % of experts believe that the equipment of civil defense is satisfactory. The average score of the technical equipment of the civil protection service in the SUNPP control area from the experts' perspective, in case of emergency, are: rural settlements – 2.25 ± 0.48, Voznesensk – 3.00 ± 1.00, Yuzhnoukrainsk – 3.83 ± 0.17 (satisfactory).

Financing and logistical support of civil protection measures, according to experts of business entities, is very low (1.53 points), mainly due to local and own budgets. The distribution of scores of the technical equipment level of the civil protection service in the NPP control zone, in case of emergency, was significantly different in the local government officials and NPP experts (Fig. 3).



1. Вкрай незадовільний
2. Незадовільний
3. Середній
4. Задовільний
5. Повністю задовільний

1. Extremely unsatisfactory
2. Unsatisfactory
3. Average
4. Satisfactory
5. Completely satisfactory

Рис. 3. Розподіл оцінок рівня технічного оснащення служби ЦЗ у зоні спостереження АЕС на випадок НС
Fig. 3. Distribution of scores of the technical equipment level of the civil protection service in the NPP control area in case of emergency

За оцінками експертів-медиків, наявність на балансі МСЧ техніки і медичного майна, на випадок НС, складає 1,0 бал (відсутні), профілактичних медичних препаратів, необхідних для використання на випадок НС, складає 3,0 бали (забезпечені на 50 %). За необхідності йодної профілактики, за оцінками експертів-медиків, часовий період готовності МСЧ до її проведення серед населення оцінений у 2,6 бали. При цьому 66,6 % експертів-медиків вважають, що часовий період проведення йодної профілактики серед населення, на випадок НС, складає близько 6 годин, а 33,3 % експертів – від 6 годин до доби. На базі МСЧ створені і підготовлені спеціальні медичні формування та санітарні пости на випадок НС. Населення ЗС, за

According to medical experts, the availability of equipment and medical property in the inventory of primary healthcare units in case of emergency, is 1.0 point (absent), the availability of preventive drugs required in case of emergency is 3.0 points (supplied by 50%). If iodine preventive care is necessary, the timeframe, required by primary health care unit to be ready to provide it for the population, is 2.6 points, as evaluated by medical experts. At the same time, 66.6 % of medical experts believe that the time period required to provide iodine preventive care to the population in case of emergency is about 6 hours, while 33.3 % of experts – from 6 hours to 24 hours. At the premises of primary healthcare units, there are special medical formations and medical aid posts set up

оцінками експертів-медиків, забезпечене препаратами стабільного йоду на 100 відсотків. Працівники МСЧ проводять навчання населення щодо способів надання домедичної допомоги на випадок НС за планом робіт ДСНС.

Оцінки експертів ОМС щодо їх готовності до реалізації захисних заходів на випадок НС, свідчать, що готовність до йодної профілактика складає 4,0–5,0 бали, а евакуація населення – 4,0 бали. Оцінки заходів щодо обмеження споживання продуктів харчування, забруднених радіонуклідами, та забезпечення «чистими», а також обмеження споживання питної води, забрудненої радіонуклідами, та забезпечення «чистою», складають близько 3,0 балів (забезпечені на 50 %).

Загальний аналіз оцінок експертів по ЗС свідчить, що 49,1 % експертів вважають, що громади готові до НС на АЕС і 50,9 % вважають, що більш-менш готові. 33,0 % експертів вважають, що громади більш-менш готові до НС на інших техногенних об'єктах, 58,3 % – що готові і 8,3 % – що максимально готові. Щодо НС на ГЕС, то 53,8 % експертів вважають, що громади готові, з них 25,0 % – максимально готові, а 41,7 % що більш-менш готові.

Експерти ОМС володіють інформацією про надзвичайні ситуації, які відбулися на АЕС, серед експертів – суб'єктів господарювання повністю володіють інформацією 28,6 %. На випадок НС на АЕС, План робіт для режиму НС на господарчих об'єктах буде реалізований на 92,8 %. 35,7 % експертів вважають, що повністю, 51,1 % частково. За більшістю суб'єктів господарювання ЗС, на випадок НС, закріплені функції: транспортна (21,4 %), медична (28,6 %), енергетична (14,3 %).

У навчаннях, що періодично проводяться на АЕС на випадок НС, задіяні ОМС, суб'єкти господарювання в ЗС як міста супутника, так і сільських територій. За оцінками експертів, основними перепонами при реалізації заходів протирадіаційного захисту на об'єктах господарювання, загалом по ЗС, є невідповідне їх матеріально-технічне забезпечення (50,0 %), недостатній рівень знань і навичок (28,6 %), відсутність об'єктів укриття на випадок НС (64,3 %).

Думки експертів-суб'єктів господарювання щодо способів сприяння вивченню та засвоєнню знань і навичок ЦЗ на випадок НС на АЕС різняться. Для 21,4 % експертів можливими способами сприяння засвоєнню обов'язкових знань є фінансово-матеріальні, 57,1 % – пропаганда та інформування, для 50,0 % – моральна відповідальність і для 7,3 % – адміністративна відповідальність.

У ЗС ЮУАЕС у школах, з метою забезпечення безпеки учнів, розроблені плани робіт для повсякденного функціонування і для режиму надзвичайної ситуації. На випадок НС на Южно-Українській АЕС, у школах ЗС відповідальні за безпеку учнів володіють інформацією хто і протягом якого часу повинен повідомити керівників шкіл про надзвичайну ситуацію. Один раз на рік у школах ЗС для учнів проводяться польові навчання з дій на випадок НС на АЕС, а також районні шкільні змагання з ЦЗ, в тому числі з радіаційного захисту та безпеки життєдіяльності.

and prepared for emergency cases. According to medical experts, the control area population is supplied with stable iodine agents by 100 percent. Primary health care unit employees train the population focusing on the methods of providing premedical care in case of emergency, according to the plan of actions of the State Emergency Service.

Evaluations of local government experts on their readiness to implement protective measures in case of emergencies show that readiness for iodine prophylaxis is 4.0-5.0 points, while evacuation of the population is 4.0 points. The measures to limit the consumption of radionuclide-contaminated food and to supply "clean" one, as well as to limit the consumption of drinking water contaminated with radionuclides and to ensure "clean" one are evaluated at the level of 3.0 points (supplied by 50%).

The general analysis of expert evaluation of the control area shows that 49.1% of experts believe that the communities are ready for an emergency at the NPP while 50.9% believe that they are more or less ready. 33.0% of experts believe that communities are more or less ready for an emergency situation at other industry-related facilities, 58.3 % – that they are ready and 8.3 % – that they are as ready as possible. Regarding emergencies at water-power plants, 53.8 % of experts believe that communities are ready, out of those: 25.0 % are as ready as possible, while 41.7 % are more or less ready.

Experts of local government bodies have information about emergencies that occurred at nuclear power plants, among experts-business entities 28.6% fully possess information. In case of emergency at a nuclear power plant, the Work Plan for the emergency situation at economic facilities will be fulfilled by 92.8%. 35.7% of experts believe that it will be completely, 51.1 % – partially. For the majority of business entities of the control area, in case of emergency the functions are fixed: transport (21.4%), medical (28.6%), energy (14.3 %).

The training, which are periodically conducted at the NPP in case of an emergency, involve local governments, business entities in the control zone of the edge city as well as rural areas. According to experts, the main obstacles in the implementation of radiation protection measures at facilities, generally on the control area, are inadequate logistics (50.0 %), insufficient level of knowledge and skills (28.6 %), lack of shelters in case of emergency (64.3 %).

Opinions of business experts regarding the ways to promote the study and master knowledge and skills of civil defense, in case of an emergency at a nuclear power plant, differ. For 21.4% of experts, the possible ways to promote absorbing mandatory knowledge are financial and material ones, for 57.1 % – outreach and informing, for 50.0 % – moral responsibility and for 7.3 % – administrative responsibility.

At schools located in the SUNPP control area, in order to ensure the safety of students, they develop work plans for day-to-day operation and for the emergency regime. In case of emergency at South-Ukrainian NPP, the staff who are responsible for safety of students at the control area schools have information on who and during what time should inform school principals about the emergency. Once a year, at schools located on the control area, students

Експерти – фахівці АЕС оцінюють ефективність проведення планових щорічних протиаварійних навчань і тренувань системи аварійного реагування, на випадок аварійної ситуації, як ефективні та повністю ефективні (33,3 % і 66,7 % відповідно), загальна оцінка складає – 4,67 ± 0,33 за 5-бальною шкалою.

Експерти високо оцінюють взаємодію кризових центрів НАЕК «Енергоатом» з регіональними і місцевими органами влади – 4,70 ± 0,33 за 5-бальною шкалою.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних експертних оцінок свідчить, що службами АЕС і ДСНС проводяться періодичні навчання на випадок НС на АЕС, що формує стереотипи поведінки управлінців державних служб і установ. На випадок НС на АЕС система оповіщення керівників органів місцевої влади міст і СНП ЗС є «більш-менш» ефективною і може бути реалізована протягом 30 хвилин. Рівень готовності реалізації захисних заходів на випадок НС різний. Управлінці державних служб і установ готові до реалізації йодної профілактики і евакуації населення. В умовах сьогодення населення ЗС АЕС забезпечене препаратами стабільного йоду. Засобами індивідуального захисту найкраще забезпечене населення м. Южноукраїнськ, дещо нижче – м. Вознесенськ та СНП. Найнижчий рівень забезпеченості аптечками, захисним одягом і респіраторами – на сільських територіях. Реалізація заходів щодо обмеження споживання продуктів харчування, забруднених радіонуклідами і забезпечення «чистими», а також обмеження споживання питної води, забрудненої радіонуклідами, та забезпечення «чистою», складає близько 3,0 балів («близько 50 % від необхідного»).

2. Рівень оснащення служб ЦЗ і МСЧ низький. Стан технічного оснащення служби ЦЗ у СНП зони спостереження – незадовільний, а в містах на рівні задовільного. Фінансування та матеріально-технічне забезпечення заходів ЦЗ дуже низьке (1,53 бали). Наявність на балансі МСЧ техніки і медичного майна, на випадок НС, складає 1,0 бал (відсутні). Профілактичними медичними препаратами, необхідними для використання на випадок НС, «забезпечені на 50 %». Часовий період готовності МСЧ провести в разі необхідності додаткову йодну профілактику на випадок НС серед населення (до 6 годин) оцінений у 2,6 бали. Виконання цільових програм захисту населення ЗС АЕС краще реалізовано в місті-супутнику ЮУАЕС і, значно гірше, в СНП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Про призначення експлуатуючої організації (оператора) ядерних установок: Постанова Кабінету Міністрів України від 08.06.1998 р. № 830 у редакції постанови КМУ від 17.11.2001 р.

do field training exercises in case of emergency at a nuclear power plant, as well as there are district school competitions in civil protection, including radiation protection and life safety.

NPP experts evaluate the effectiveness of the planned annual emergency drills and emergency response system training, in case of an emergency, as effective and fully effective (33.3 % and 66.7 %, respectively), the overall score is 4.67 ± 0.33 according to a 5-point scale.

Experts highly appreciate the interaction of the crisis centers of NNEGC “Energoatom” with regional and local authorities – 4.70 ± 0.33 according to a 5-point scale.

CONCLUSIONS

1. The analysis of expert evaluation data shows that NPP and the State Emergency Service conduct training in case of emergency at NPP forming stereotypes of behavior of managing civil servants. In case of emergency at NPP, the system, alerting municipal authority executives of cities and rural settlements of the control area, is “more or less” effective and can be achieved within 30 minutes. The level of readiness to put protective measures into action in case of an emergency at SUNPP varies. The executives of civil services and institutions show readiness to implement iodine prevention and evacuation of the population. Up to date, the population of the NPP control area is provided with stable iodine agents. The population of Yuzhnoukrainsk is provided with individual protective gear in the best way; Voznesensk and rural settlements have a little lower levels of supply. The rural areas are characterized by the lowest level of first aid kits, protective clothing and respirators supplies. Implementing the measures to limit the consumption of food contaminated with radionuclides and to provide “clean” one, as well as to restrict the consumption of drinking water contaminated with radionuclides, and to provide “clean” one is about 3.0 points (“approximately 50% of what is needed”).

2. The level of equipment of civil defense services and primary health care units is low. The state of technical equipment of the civil protection service in rural settlements of the control area is unsatisfactory, while in cities it is at satisfactory level. Financing and logistical support of civil protection measures is very low (1.53 points). The availability of equipment and medical property in the inventory of primary healthcare units in case of emergency, is 1.0 point (absent). Preventive medications necessary for emergency use are “supplied by 50%”. The time period for primary health care units to be ready to carry out, if necessary, additional iodine prophylaxis, in case of emergency, among the population (up to 6 hours) is evaluated at the level of 2.6 points. The implementation of targeted programs for the protection of the population of the NPP control area is better implemented in the SUNPP edge city and, being substantially worse, in rural settlements.

REFERENCES

1. On appointment of an operating organization (operator) of nuclear installations: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of June 8, 1998 № 830 as amended by the Resolution of the Cabinet

№ 1532. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/830-98-%D0%BF#Text
2. Про використання ядерної енергії та радіаційну безпеку: Закон України від 8.02.1995 р. № 39/95-ВР. Верховна Рада України. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/39/95-%D0%B2%D1%80#Text
3. Perko T., van Gorp B., Turcanu C., Thijssen P., Carle B. Communication in nuclear emergency preparedness : A closer look at information reception. *Risk Analysis*. 2013. Vol. 33, № 11. P. 1987–2001.
4. Gordelier S. Allemagne Grande Bretagne: Le risque de leucémie croît à proximité de centrales nucléaires. l'Université de Mayence en collaboration avec le registre allemand des cancers infantiles, 15 décember 2011. URL: http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/habiter-pres-d-une-centrale-nucleaire-favoriserait-la-leucemie-chez-l-enfant_1070801.html
5. Рехтина Л. С., Соколов Н. В., Библин А. М., Репин Л. В., Ахматдинов Р. Р. Проблемы аналитического обеспечения коммуникации рисков: обоснование подходов к разработке исследовательских баз данных по вопросам радиационной безопасности и социальных рисков. *Радиационная гигиена*. 2017. № 4. С. 44–52.
6. Дулинець Л., Мартищенкова Е. Мониторинг общественного мнения по развитию ядерной энергетики в Беларуси: итоги и оценка специалистов. Беларусское телеграмное агенство. URL: http://atom.belta.by/ru/conf_ru/view/monitoring-obschestvennogo-mnenija-po-razvitiju-jadernoj-energetiki-v-belarusi-itogi-i-otsenka-spetsialistov-359-359-359-359-359-359-359-359
7. Бончук Ю. В. Санітарно-захисні зони АЕС та радіаційно-гігієнічні вимоги до їх призначення. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2016. Вип. 21. С. 91–105.
8. Палагута С. В., Коваленко В. В., Могильниченко В. В., Корепанова Н. В. Шляхи побудови сучасних систем оповіщення про загрозу або виникнення надзвичайних ситуацій. *Науковий вісник: Цивільний захист та пожежна безпека*. 2017. № 1(3). С. 4–10.
9. Калиненко Л. В., Кимаковська Н. О. Аварійна готовність та аварійне реагування у випадку радіаційної аварії. *Науковий вісник: Цивільний захист та пожежна безпека.* 2018. № 2(6). С. 51–58. URL: https://doi.org/10.33269/nvcz.2018.2.51-58
10. Барило О. Г. Проблемні питання інформаційного забезпечення цивільного захисту України. *Електроний журнал «Державне управління: удосконалення та розвиток»*. 2017. № 8. URL: http://www.dy.nayka.com.ua/?op=1&z=1112
11. Лещенко О. Я. Трансформація системи цивільного захисту України в умовах сучасних воєнно-політичних конфліктів гібридного типу: автореф. дис. … канд. політ. наук: 21.01.01. Національний інститут стратегічних досліджень. Київ, 2020. 21 с.

of Ministers of November 17, 2001 № 1532. (In Ukrainian). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/830-98-%D0%BF#Text
2. On the use of nuclear energy and radiation safety: Law of Ukraine of February 8, 1995 № 39/95-VR. (In Ukrainian). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/39/95-%D0%B2%D1%80#Text
3. Perko T, van Gorp B, Turcanu C, Thijssen P, Carle B. Communication in nuclear emergency preparedness: A closer look at information reception. *Risk Analysis.* 2013;33(11):1987–2001. (In English). DOI: https://doi.org/: 10.1111/risa.12048
4. Gordelier S. Allemagne Grande Bretagne: Le risque de leucémie croît à proximité de centrales nucléaires. l'Université de Mayence en collaboration avec le registre allemand des cancers infantiles, 15 décember 2011. (In English). URL: http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/habiter-pres-d-une-centrale-nucleaire-favoriserait-la-leucemie-chez-l-enfant_1070801.html
5. Rekhtina LS, Sokolov NV, Biblin AM, Repin LV, Akhmatdinov RR. Problems of analytical support of risk communication: substantiation of approaches to the development of research databases on radiation safety and social risks. *Radiation hygiene*. 2017;4:44–52. (In Russian).
6. Dulinets L, Martishchenkova E. Monitoring of public opinion on the development of nuclear energy in Belarus: results and evaluation of specialists. Belarusian Telegram Agency. (In Russian). URL: http://atom.belta.by/ru/conf_ru/view/monitoring-obschestvennogo-mnenija-po-razvitiju-jadernoj-energetiki-v-belarusi-itogi-i-otsenka-spetsialistov-359-359-359 -359-359-359-359-359
7. Bonchuk YuV. Sanitary protection zones of NPPs and radiation-hygienic requirements for their purpose. *Problems of radiation medicine and radiobiology.* 2016;21:91–105. (In Ukrainian).
8. Palaguta SV, Kovalenko VV, Mogilnichenko VV, Korepanova NV. Ways to build modern warning systems about the threat or occurrence of emergencies. *Scientific Bulletin: Civil Protection and Fire Safety*. 2017;1(3):4–10. (In Ukrainian).
9. Kalinenko LV, Kimakovskaya NO. Emergency preparedness and emergency response in case of radiation accident. *Scientific Bulletin: Civil Protection and Fire Safety.* 2018;2(6):51–8. (In Ukrainian). URL: https://doi.org/10.33269/nvcz.2018.2.51-58
10. Barylo OG. Problematic issues of information support of civil defense of Ukraine. *Electronic journal "Public Administration: Improvement and Development"*. 2017;8. (In Ukrainian). URL: http://www.dy.nayka.com.ua/?op=1&z=1112
11. Leshchenko OYa. Transformation of the system of civil defense of Ukraine in the conditions of modern military-political conflicts of hybrid type [dissertation]. National Institute for Strategic Studies. Kyiv. 2020;21. (In Ukrainian).

12. Масленников Е. В. Экспертное знание: Интеграционный подход и его приложение в социологическом исследовании. Москва: Наука. 2001. 228 с.

12. Maslennikov EV Expert knowledge: Integration approach and its application in sociological research. Moscow: Nauka. 2001;228. (In Russian).

Перспективи подальших досліджень

Сьогодні в усіх країнах світу, які використовують ядерні установки, велике значення надається питанням радіаційної безпеки і радіаційного захисту населення, яке мешкає поряд з атомними станціями. В Україні за умови подовження термінів експлуатації енергоблоків на всіх атомних станціях питання радіаційного захисту населення в умовах повсякдення і на випадок НС на АЕС будуть залишатися актуальними.

Prospects for further research

Up to date, in all countries of the world that use nuclear facilities, the issues of radiation safety and radiation protection of the population living near nuclear power plants is of great importance. In Ukraine, with the extension of the service life of power units at all nuclear power plants, the issues of radiation protection of the population in everyday life and in case of emergencies at nuclear power plants will remain relevant.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з ДП НАЕК «Енергоатомом» та науковими установами Національної академії медичних наук України.

Conflict of interest

The authors of the manuscript deliberately state no actual or potential conflict of interest regarding the results of this paper with National Energy Company "Energoatom" and the scientific institutions of Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

Подяка

Щиро дякуємо начальнику управління інформації і громадських зв'язків ВП «ЮУАЕС» Пелюху О.О. та заступнику начальника цеху радіаційної безпеки ВП «РАЕС» Романенку О.О. за допомогу в організаційних питаннях дослідження в ЗС.

Acknowledgements

We truly thank the Head of the Information and Public Relations Department of SUNPP Pelyukha O.O. and Deputy Head of the Radiation Safety Department of RNPP Romanenko O.O. for assistance in organizational matters of research in the control area.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Прилипко Валентина Антонівна – доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії медико-соціальних досліджень Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»; вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: medsocncrm@gmail.com, basepril@i.ua

моб.:+38 (067) 233-09-72

Внесок автора: *корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів та написання статті.*

Петриченко Олександр Олександрович – доктор медичних наук, заступник начальника лікувально-організаційного управління президії Національної академії наук України, старший науковий співробітник Національної академії медичних наук України; вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: medlu@ukr.net

моб.:+38 (095) 575-51-46

Внесок автора: *організаційні питання дослідження.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Prylypko Valentyna Antonivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Medical and Social Research Laboratory of State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; 53, Yu. Ilyenko Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: medsocncrm@gmail.com, basepril@i.ua

ph: + 38 (067) 233-09-72

Author's contribution: *adjustment of work performed, analysis of the results and writing an article.*

Petrychenko Oleksandr Oleksandrovych – Doctor of Medical Science, Deputy Head of Medical and Organizational Department of the Presidium of National Academy of Sciences of Ukraine, Senior Research Fellow of National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 53, Yu. Ilyenko Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: medlu@ukr.net

ph: + 38 (095) 575-51-46

Author's contribution: *organizational issues of the study.*

Морозова Марина Миколаївна – науковий співробітник лабораторії медико-соціальних досліджень Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України України»; вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: medsocncrm@gmail.com
моб.:+38 (093) 776-42-16

Внесок автора: *збір інформації та статистична обробка даних, оформлення матеріалів.*

Бондаренко Ірина Валентинівна – молодший науковий співробітник лабораторії медико-соціальних досліджень Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України України»; вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: medsocncrm@gmail.com
моб.:+38 (093) 608-96-30

Внесок автора: *збір інформації та статистична обробка даних.*

Morozova Maryna Mykolayivna – Researcher of Medical and Social Research Laboratory of State Institution "National Scientific Center of Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; 53, Yu. Ilyenko Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: medsocncrm@gmail.com
ph: + 38 (093) 776-42-16

Author's contribution: *collecting information and statistical data processing, registration of materials.*

Bondarenko Iryna Valentynivna – Junior Researcher of Medical and Social Research Laboratory of State Institution "National Scientific Center of Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; 53, Yu. Ilyenko Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: medsocncrm@gmail.com
ph: + 38 (093) 608-96-30

Author's contribution: *collecting information and statistical data processing.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.34-51
УДК: 618.1-006.04-085.849.1-06-037

Терапевтичне опромінення хворих онкогінекологічного профілю та можливість прогнозу променевих ускладнень

Іванкова В. С.[1], ORCID: 0000-0001-5750-6852, e-mail: valentina_ivankova@ukr.net
Михайленко В. М.[2], ORCID: 0000-0003-4922-6214, e-mail: mvmik@yahoo.com
Дьоміна Е. А.[2], ORCID: ORCID: 0000-0002-1058-0489, e-mail: edjomina@ukr.net
Хруленко Т. В.[1], ORCID: 0000-0002-2468-3390, e-mail: khrulenko@ukr.net
Барановська Л. М.[1], ORCID: 0000-000-1018-6377, e-mail: lidabaranovska@ukr.net
Грінченко О. О.[2], ORCID: 0000-0002-9865-4453, e-mail: griniolia@gmail.com
[1]*Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна;*
[2]*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна*

Therapeutic irradiation in the management of gynecological cancer and predictability of radiation-induced complications

Ivankova V. S.[1], ORCID: 0000-0001-5750-6852, e-mail: valentina_ivankova@ukr.net
Mikhailenko V. M.[2], ORCID: 0000-0003-4922-6214, e-mail: mvmik@yahoo.com
Domina E. A.[2], ORCID: 0000-0002-1058-0489, e-mail: edjomina@ukr.net
Khrulenko T. V.[1], ORCID: 0000-0002-2468-3390, e-mail: khrulenko@ukr.net
Baranovska L. M.[1], ORCID: 0000-0002-1018-6377, e-mail: lidabaranovska@ukr.net
Hrinchenko O. O.[2], ORCID: 0000-0002-9865-4453, e-mail: griniolia@gmail.com
[1]*National Cancer Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine*
[2]*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Ключові слова:
вторинний рак вагіни, високоенергетична HDR брахітерапія, джерела високої потужності дози ^{192}Ir та ^{60}Co, біомаркери радіочутливості, лімфоцити периферичної крові, апоптичні клітини

Для цитування:
Іванкова В. С., Михайленко В. М., Дьоміна Е. А., Хруленко Т. В., Барановська Л. М., Грінченко О. О. Терапевтичне опромінення хворих онкогінекологічного профілю та можливість прогнозу променевих ускладнень. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. XXIX. № 2. С. 34–51. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.34-51

Для кореспонденцій:
Іванкова Валентина Степанівна
Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: valentina_ivankova@ukr.net

РЕЗЮМЕ

Актуальність. На сьогодні використання променевої терапії (ПТ) в лікуванні як первинного, так і вторинного раку вагіни (ВРВ) займає пріоритетне місце в арсеналі спеціалізованих методів лікування онкологічних хворих. Вторинні пухлини вагіни частіше виникають при раку шийки матки (РШМ) у 6 – 33% хворих та у 8–10% хворих на рак тіла матки (РТМ), які лікувались хірургічним, комбінованим чи променевим методами. Тому у 80% випадків лікування первинного, і тим більше, ВРВ, є ПТ. При використанні навіть найсучаснішої радіотерапевтичної апаратури найновіших технологій існує загроза розвитку променевих ускладнень з боку здорових органів і тканин, що потрапляють у зону опромінення. Знання основних радіобіологічних парадигм надають можливість не тільки прогнозувати ймовірність резорбції пухлини після дії іонізуючого випромінювання, але й оцінити біологічну ефективність поглиненої дози його, а також – ризик виникнення пізніх променевих ускладнень.

Мета роботи – підвищити ефективність і оцінити токсичність променевого лікування хворих на ВРВ шляхом визначення оптимальних методик брахітерапії (БТ) в залежності від виду джерела іонізуючого випромінювання і вивчення можливості прогнозування променевих ускладнень на основі молекулярно-біологічних властивостей пухлини.

Матеріали та методи. У клініці Національного інституту раку у відділенні радіаційної онкології проводилось клінічне дослідження за допомогою апарата для високоенергетичної БТ з джерелом гамма-випромінювання високої активності (HDR) іридій-192 (^{192}Ir). За розробленими методиками БТ проведено лікування 106 хворим на ВРВ, які до цього лікувались з приводу захворювання на рак шийки матки, гістологічно у більшості діагностовано плоскоклітинний рак – 65 хворих, у хворих на рак тіла матки гістологічно переважала аденокарцинома різного ступеня диференціювання – 41 пацієнтка. Хворі

© Іванкова В. С., Михайленко В. М., Дьоміна Е. А., Хруленко Т. В., Барановська Л. М., Грінченко О. О., 2021

були з місцевопоширеним пухлинним процесом у малому тазі II-III стадій поширеності, T2-3N0-1M0. Водночас з клінічними виконувалися радіобіологічні дослідження, спрямовані на визначення кількості апоптичних клітин в інтактних та опромінених лімфоцитах периферичної крові (ЛПК), а також рівня SH-груп білків і пептидів плазми крові в онкогінекологічних хворих та здорових донорів для прогнозування ризику виникнення променевих ускладнень.

Результати та їх обговорення. Враховуючи відстрочену дію ПТ ефективність лікування хворих аналізували безпосередньо після курсу ПТ і також через 3 місяці після завершення консервативної терапії. Так, після тримісячного спостереження у динаміці – позитивна відповідь пухлини зареєстрована у 67,9±5,2 % пацієнток, що входили до I досліджуваної групи та у 72,5±6,9 % з II досліджуваної групи і в групі порівняння – 51,3±6,8 %, що на 16,6 % і 21,2 % було більше порівня но з групою порівняння. Всі пацієнтки задовільно переносили БТ. У жодної пацієнтки, незалежно від групи, упродовж лікування і в найближчі 3 місяці після його завершення, не відмічено тяжких (вище II ступеня) загальних проявів токсичності, а також з боку сечового міхура та прямої кишки. Результати проведення радіобіологічних досліджень корелювали з клінічними та літературними даними.

Висновки. В результаті проведеного дослідження відзначено зменшення проявів токсичності ПТ, а саме ранніх променевих реакцій з боку суміжних з пухлиною критичних органів у хворих I і II основних груп, порівняно з пацієнтками групи порівняння, особливо в I основній групі, де використовували високоенергетичне джерело ^{192}Ir у режимі опромінення РОД = 3 Гр х 2 рази на тиждень. Одержані результати експериментального дослідження свідчать, що вміст SH-груп у плазмі крові та рівень апоптозу ЛПК можна вважати додатковими прогностичними показниками радіочутливості немалігнізованих клітин із оточення опромінюваної пухлини.

Key words:
secondary vaginal cancer, high-dose rate (HDR) brachytherapy, ^{192}Ir and ^{60}Co high dose-rate sources, radiosensitivity biomarkers, peripheral blood lymphocytes, apoptotic cells.

For citation:
Ivankova VS, Mikhailenko VM, Domina EA, Khrulenko TV, Baranovska LM, Hrinchenko OO. Therapeutic irradiation in the management of gynecological cancer and predictability of radiation-induced complications. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(2):34–51. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.34-51

For correspondence:
Ivankova Valentina Stepanivna,
National Cancer Institute Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, 03022, Ukraine
e-mail: valentina_ivankova@ukr.net

ABSTRACT

Background. Today, applying radiotherapy (RT) in management of both primary and secondary vaginal cancer (SVC) take pride of place in the spectrum of specialized treatments for cancer patients. Secondary vaginal tumors are more common (6% to 33%) in cervical cancer (CC) patients, while in uterine cancer (UC) occur in 8–10% of cases treated either surgically, or by means of radiotherapy, otherwise via a combination approach. Therefore, RT is administered in about 80% of primary vaginal cancer and particularly SVC patients. When using even the most advanced radiotherapy equipment implying the cutting-edge technologies, there is a risk of radiation-induced complications in healthy organs and tissues that fall under the irradiation area. Keeping in mind the key radiobiological paradigms makes it possible not only to predict the probability of tumor resorption upon radiation exposure, but also to assess the biological effectiveness of absorbed dose, as well as the risk of late radiation complications.

Purpose – to enhance the effectiveness and assess the toxicity of SVC RT via ascertaining BT (brachytherapy) most suitable techniques depending on the type of ionizing radiation and exploring predictability of radiation-induced complications in terms of biomolecular cell properties.

Materials and methods. Clinical study was performed at the National Cancer Institute Clinic (Radiation Oncology Department), using a high-energy BT unit with a HDR ^{192}Ir source. The SVC patients (n = 106) were treated according to the developed BT methods. They had been pretreated for the CC (n = 65) with squamous cell carcinoma histologically diagnosed in the most cases or UC (n = 41) with histologically prevalent adenocarcinoma of a variable grade. Patients had a locally advanced pelvic tumor process with tumor staging II–III, T2-3N0-1M0. Along with clinical study the radiobiological research was conducted to count the apoptotic cells in both intact and irradiated peripheral blood lymphocytes (PBL), as well as the level of SH-groups of plasma proteins

© Ivankova V. S., Mikhailenko V. M., Domina E. A., Khrulenko T. V., Baranovska L. M., Hrinchenko O. O., 2021

and peptides in gynecological cancer patients and healthy donors to predict the risk of radiation-induced complications.

Results and discussion. Given the delayed effect of RT, the treatment effectiveness was analyzed immediately after RT session and also 3 months upon completion of the conservative therapy. Thus, positive tumor response upon three months of observation over time was registered in 67.9 ± 5.2% of patients in study group I, in 72.5 ± 6.9% in study group II, and in 51.3 ± 6.8% in comparison group. Hence the values in study groups were higher than in comparison group by 16.6% and 21.2% respectively. All patients tolerated BT satisfactorily. Neither general nor local rectum or bladder severe (above grade II) toxicities were noted both during treatment and over the next 3 months upon its completion in all the patients regardless of study group. Results obtained in radiobiological studies correlated with clinical and literature data.

Conclusions. Decrease in manifestations of RT toxicity, namely of the early radiation reactions from interfacing critical organs was established in groups I and II vs comparison group I, especially in group I where a high-energy ^{192}Ir source was used in the SBD irradiation mode of 3 Gy twice a week. The obtained results of the experimental study suggest that the content of SH-groups in blood plasma and the level of PBL apoptosis can be considered as additional predictive measures of radiosensitivity of non-malignant cells from the irradiated tumor environment.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
02.03.2021	19.04.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України «Визначити оптимальні методики високоенергетичної брахітерапії з джерелом іонізуючого випромінювання іридій-192 при лікуванні хворих на вторинний рак вагіни з урахуванням молекулярно-біологічних особливостей пухлини». Номер державної реєстрації 0117U000406.

Relationship with academic programs, plans and themes

The study was performed in the framework of the planned research project at Research Department of Radiation Oncology of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine "To determine the optimal methods of high-energy brachytherapy with a source of ionizing radiation of iridium-192 in the treatment of patients with secondary vaginal cancer tumors considering the molecular biology of tumor" (State Registration No 0117U000406).

ВСТУП

На сьогодні використання терапевтичного опромінення в лікуванні як первинного, так і вторинного раку вагіни (ВРВ) займає пріоритетне місце в арсеналі спеціалізованих методів лікування онкологічних хворих. Показання до хірургічного лікування виникають рідко. Так, у жінок молодого і середнього віку при локалізації пухлини у верхній третині вагіни ефективна розширена гістеректомія з видаленням частини вагіни. Хірургічна екстирпація часто неможлива, оскільки близькість розташування сечового міхура і прямої кишки потребує екзентерації для здійснення радикальної хірургічної операції. Тому у 80% випадків методом лікування первинного, і тим більше ВРВ, є променева терапія (ПТ) [1–6].

Вторинні пухлини вагіни частіше виникають при раку шийки матки (РШМ) у 6 – 33% хворих, та 8–10% хворих на рак тіла матки (РТМ), які лікувались хірургічним, комбінованим чи променевим методами [7–11]. Оперативне втручання, як правило, таким хворим не проводиться, у зв'язку з наявністю

INTRODUCTION

Today, applying radiotherapy (RT) in the management of both primary and secondary vaginal cancer (SVC) take pride of place in the spectrum of specialized treatments for cancer patients. Indications for the surgical treatment in such cases emerge seldom. Specifically, an extended hysterectomy with removal of a part of vagina is effective in the young and middle-aged women with localization of tumor in the upper third of vagina. Surgical extirpation is often not possible, since to perform a radical surgery the exenteration is required because of proximity of bladder and rectum. Therefore, RT is a choice in about 80% of cases of primary vaginal cancer and even more when dealing with SVC [1–6].

Secondary vaginal tumors are more common (6% to 33%) in cervical cancer (CC) patients, while in uterine cancer (UC) occur in 8–10% of cases treated either surgically, or by means of radiotherapy, otherwise via a combination approach [7–11]. Surgery, as a rule, is not performed in such patients due to the high risk of postoperative or radiation adhesive process. And since tumors

післяопераційного або променевого спайкового процесу. А оскільки пухлини частіше локалізуються на передній стінці вагіни і в нижній її третині, то ще і через ризик пошкодження сечового міхура або прямої кишки. Тому пацієнткам, у яких виникли метастази раку шийки чи тіла матки у вагіну, проводиться радіотерапія [7, 12–15].

На теперішній час вітчизняні клініки устатковуються сучасною апаратурою для контактної променевої терапії методом remote afterloading джерелами високої активності (high-dose rate, HDR-терапія). У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку проводиться використання джерела гамма-випромінювання високої активності іридія-192 (^{192}Ir) на апараті HDR «Gamma Med plus IX» (Німеччина). Ця установка є апаратом нового покоління для контактної ПТ, що дозволяє проводити внутрішньопорожнинну променеву терапію (ВППТ) методом *remote afterloading* у поєднаному променевому лікуванні хворих на ВРВ та хворих з іншими локалізаціями онкозахворювання. Така технологія дистанційного автоматичного завантаження джерела іонізуючого випромінювання (ДІВ) після установки аплікатора дає можливість скорегувати дозиметричний розрахунок до моменту установки джерела і початку опромінення. У апараті є одне джерело ^{192}Ir, яке рухається по ендостату з кроком 2,5 або 5 мм. Максимальна кількість активних позицій в ендостаті складає 48, що дозволяє широко змінювати розміри опромінюваної мішені (до 12 см завдовжки) з проведенням подальшого дозиметричного планування і оптимізацією дозового розподілу в умовах фракціонованого опромінення. Важливою перевагою ВППТ (брахітерапії – БТ) є можливість підведення максимальних доз опромінення безпосередньо на пухлинний осередок з мінімальною дією на критичні і суміжні органи. До протоколу лікування ВРВ, окрім БТ, входить дистанційна променева терапія (ДПТ), а поєднання цих двох методів у світі є «золотим стандартом» лікування пухлин репродуктивної системи у жінок. За останнє десятиліття – це високотехнологічний, ефективний, органозберігальний, найсучасніший компонент радикального променевого лікування гінекологічного раку, завдяки якому можна значно зменшити променеві навантаження на критичні і суміжні органи [14, 16–19]. Хіміотерапія використовується лише як компонент комплексного лікування та як паліативний антинеопластичний засіб при неможливості проведення ПТ.

Внаслідок проведення ПТ у 14–80% пацієнток онкогінекологічного профілю можуть виникати місцеві променеві реакції різного ступеня інтенсивності, які погіршують якість життя хворих, призводять до вимушених перерв у лікуванні і впливають на його результати [20].

Проблема уражень нормальних клітин, що потрапляють у зону терапевтичного опромінення онкологічних хворих, привертає увагу не тільки радіаційних онкологів, але й клінічних радіобіологів. Незважаючи на конформну стратегію променевого лікування, частина нормальних клітин із оточення пухлини неодмінно

are more often localized on the anterior wall of vagina and in its lower third, it is also relevant due to the risk of bladder or rectum injury. Therefore, patients who have got metastatic cervical or uterine cancer are subject to receive RT [7, 12–15].

At present, the national clinics are built up with advanced equipment for the contact RT by means of a remote afterloading method by the high-dose rate sources (HDR-therapy). The ^{192}Ir sources of high dose-rate gamma radiation on the HDR device “Gamma Med plus IX” (Germany) are continuously used at Radiation Oncology Department of the National Cancer Institute. This installation is a new generation device for contact RT, which enables intracavitary radiation therapy (IRT) by means of the remote afterloading method in a combined radiation treatment of SVC patients and patients with other localization of cancer. This technology of a remote automatic loading of the ionizing radiation source (IRS) after the applicator placement makes it possible to adjust the dosimetric calculation before the source placement and start of irradiation. There is one ^{192}Ir source in the device, and the former moves along the centering catheter in steps of 2.5 or 5 mm. The maximum number of active positions in the centering catheter is 48, which allows to widely change the size of irradiated target (up to 12 cm long) with further dosimetric planning and optimization of dose distribution under fractional irradiation. Ability to deliver the maximum doses of radiation directly to the tumor with minimal exposure to critical and related organs is an important advantage of IRT (brachytherapy – BT). The SVC treatment protocol in addition to BT includes the external-beam radiotherapy (EBRT) (syn. teleradiotherapy). Combination of these two methods is a “gold standard” for the treatment of tumors of the female reproductive system worldwide. Over the last decade it has emerged as a high-tech, effective, organ-preserving, and state-of-the-art component of radical radiation treatment of gynecological cancer, enabling a significant reduction of radiation exposure to the critical and interfacing organs [14, 16–19]. Chemotherapy is used only as a component of comprehensive treatment and as a palliative antineoplastic tool if RT is unavailable.

From 14% to 80% of gynecological cancer patients receiving RT can as a result experience a significant number of local radiation reactions of varying intensity, which worsen the quality of life, lead to forced breaks in treatment, and affect its results [20].

The issue dealing with affecting normal cells that fall under the area of therapeutic irradiation of cancer patients draws attention not only of radiation oncologists, but also clinical radiobiologists. Despite the conformal strategy of radiation therapy, some normal cells from the tumor environment are inevitably exposed to radiation, which can lead to the development of distant radiation-induced complications, including secondary cancer [7, 12, 21–25]. Molecular, chromosomal and other abnormalities in healthy cells of primary cancer patients change the functional status of these cells, including radiosensitivity, and consequently afford ground to consider them to be only conditionally normal [26–30]. Additional radiation-induced

зазнає опромінення, що може обумовити розвиток віддалених променевих ускладнень, у тому числі, вторинного раку [7, 12, 21–25]. Молекулярні, хромосомні та інші аномалії у здорових клітинах первинних онкологічних хворих змінюють функціональний стан цих клітин, зокрема, радіочутливість, і тому надають підстави вважати їх лише умовно нормальними [26–30]. Додаткові радіаційно-індуковані пошкодження в цих клітинах внаслідок терапевтичного опромінення можуть сприяти високому ризику виникнення віддалених променевих ускладнень з боку здорових органів та тканин, з оточення пухлини, в тому числі клітин циркулюючого пулу крові. Тому подальше визначення біомаркерів є доцільним, для прогнозу ступеня важкості радіаційного ушкодження здорових тканин із оточення пухлини, враховуючи біохімічні, біофізичні та інші аспекти процесу патогенезу радіаційного ушкодження [31–36].

До таких біомаркерів правомірно віднести сульфгідрильні (SH) групи білків і низькомолекулярних сполук, що відіграють важливу роль у численних біологічних процесах, зокрема в процесах апоптозу, проліферації, метаболізму та регуляції транскрипції. Було встановлено, що обмін тіолдисульфіду відіграє важливу роль у згортанні білка (фолдингу) його стабільності [37, 38], а також впливає на окисно-відновний стан клітин і білків [39]. Особливе значення у цих процесах мають активні форми кисню та азоту (АФКА), що утворюються як у нормальних фізіологічних процесах функціонування клітин, так і у відповідь на дію шкідливих, зокрема, радіаційних факторів та передують утворенню генетичної нестабільності клітин. Поряд з цим обгрунтовано кореляцію між апоптоз-асоційованими змінами в клітинах та їх радіочутливістю [40–42]. Підвищена індукція хромосомних аберацій і утворення мікроядер у лімфоцитах онкологічних хворих після опромінення в умовах *in vitro* в порівнянні зі здоровими, які спостерігалися у деяких дослідженнях [43, 44], може пояснюватись, в багатьох випадках, порушенням апоптозу як механізму елімінації клітин з пошкодженою ДНК та підтримки генетичної стабільності.

Мета роботи – підвищити ефективність і оцінити токсичність променевого лікування хворих на ВРВ шляхом визначення оптимальних методик БТ в залежності від виду ДІВ і вивчення можливості прогнозування променевих ускладнень на основі молекулярно-біологічних властивостей пухлини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для ВРВ існують відповідні рекомендації, які в основному враховують розміри пухлини і методику первинного променевого лікування. Між дистанційним опроміненням і БТ немає принципових відмінностей у механізмі променевої дії, яка призводить до загибелі клітин, пошкодження нормальних тканин і знищення пухлини. Радіобіологічні основи обох варіантів радіотерапії мають багато спільного, разом з тим істотно відрізняються їх фізичні особливості просторового і почасового розподілу дози. Основні положення, які

damage in these cells due to therapeutic irradiation may contribute to a high risk of distant radiation complications from the healthy tissues, organs surrounding the tumor, including circulating blood pool cells. Therefore, further determination of biomarkers is appropriate to predict the severity of radiation damage to healthy tissues from the tumor environment, taking into account biochemical, biophysical and other aspects of radiation damage pathogenesis process [31–36].

The sulfhydryl (SH-) groups of proteins and low molecular weight compounds can be appropriately attributed to such biomarkers. They are of a key role in the numerous biological processes, particularly in apoptosis, proliferation, metabolism and regulation of transcription. The exchange of thiol- disulfide has been found to play an important role in protein folding of its stability [37, 38] as well to affect the redox potential of cells and proteins [39]. The active forms of oxygen and nitrogen (AFON) being essential in these processes are produced both in normal physiological pathways of cellular function and in response to harmful factors, including radiation, and precede the formation of cellular genetic instability. Herewith a correlation between the apoptosis-associated changes in cells and their radiosensitivity was substantiated [40–42]. The increased induction of chromosomal aberrations and formation of micronuclei in lymphocytes of cancer patients after irradiation in vitro by contrast with healthy donors, which was observed in a number of studies [43, 44], may be explained in many cases by apoptosis as a mechanism of elimination of cells with damaged DNA and maintaining the genetic stability.

Purpose – to enhance the effectiveness and assess the toxicity of SVC RT via ascertaining BT (brachytherapy) most suitable techniques depending on the type of ionizing radiation and exploring predictability of radiation-induced complications in terms of biomolecular cell properties.

MATERIALS AND METHODS

There are appropriate guidelines for SVC, which mainly take into account the tumor size and method of primary RT. There are no fundamental differences between EBRT and BT in the mechanism of radiation effect, which leads to cell death, damage to normal tissues and tumor destruction. Radiobiological basis of both RT variants have a lot in common, however, their physical features of spatial and temporal dose distribution differ significantly. The main provisions defining BT effectiveness are the dose-rate value of contact radia-

визначають ефективність БТ – це величина потужності дози контактного опромінення з низькою потужністю дози (low-dose rate – LDR) і модель фракціонованого опромінення при використанні джерел високої потужності дози – HDR. Опромінення джерелом середньої потужності дози позначається, як MDR. При застосуванні опромінення LDR значно збільшується час курсу ПТ. Використання фракціонованої БТ з високою потужністю дози приводить до більшого пошкодження клітин нормальних тканин в порівнянні з пухлинними клітинами. Подовження часу курсу радіотерапії зменшує частоту ранніх променевих реакцій, проте погіршує результати місцевого лікування, при цьому не впливає на кількість пізніх променевих ускладнень [13, 16]. Для БТ вибір ДІВ, сумарні осередкові дози (СОД), режим її фракціонування зумовлюється поширеністю процесу, апаратним забезпеченням установи та попереднім дистанційним опроміненням. Методики радіотерапії пухлин вагіни відрізняються великою варіабельністю, що у значній мірі ускладнює вибір найбільш оптимального для кожної конкретної хворої варіанту [14, 16–19].

Для вивчення ефективності нового джерела випромінювання – ^{192}Ir при контактній ПТ у клініці Національного інституту раку у відділенні радіаційної онкології проводилось дослідження за допомогою апарата для високоенергетичної БТ з джерелом гамма-випромінювання високої активності. У дослідження були включені 106 хворих з вторинними пухлинами вагіни, які до цього лікувались з приводу захворювання на РШМ – 65 хворих, захворювання на РТМ – 41 пацієнтка. Переважну кількість пацієнтів досліджуваної групи склали хворі з місцевопоширеним пухлинним процесом у малому тазі II–III стадій поширеності, T2-3N0-1M0.

Клінічний діагноз у всіх хворих підтверджений результатами гістологічного дослідження. У більшості пацієнток, вторинний рак у яких виник після РШМ, був виявлений плоскоклітинний рак, а у хворих після РТМ – аденокарцинома.

З метою визначення меж пухлинного процесу, його особливостей, стану критичних органів, наявності/відсутності супутньої патології усім хворим було проведено комплексне обстеження, яке включало: клінічний огляд для визначення візуальних та пальпаторних параметрів первинного пухлинного вогнища; комплексне ультрасонографічне обстеження, комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної, черевної порожнини і малого таза, магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів малого таза; цистоскопію та фіброректосигмоскопію (визначення поширеності і наявності/відсутності патологічних процесів, які можуть ускладнити проведення хіміопроменевої терапії (ХПТ) та/або призвести до небажаних токсичних ускладнень і зумовлюють необхідність редукції доз); лабораторні дослідження.

Під час проведення поєднаної променевої терапії (ППТ) з використанням радіоактивного ^{192}Ir враховувались показання та протипоказання до внутрішньопорожнинної гамма-терапії. В ході лікування

tion with low dose rate (LDR) and the model of fractional exposure when using the HDR sources. Irradiation with a medium dose-rate source is referred to as MDR. When applying LDR irradiation the time of RT session is significantly extended. Administration of the fractionated BT with a high dose-rate leads to greater damage to normal tissue cells compared to the tumor ones. Prolonging the RT session reduces the incidence of early radiation reactions, but worsens the results of local treatment, with no effect on the number of late radiation-induced complications [13, 16]. Choice of IRS, total focal doses (TFD), and fractionation mode are determined by the spread of process, equipment of the healthcare institution and preceding EBRT. Methods of vaginal tumor RT are highly variable, which greatly complicates t he choice of the most optimal option for each patient [14, 16–19].

Effectiveness of the new ^{192}Ir radiation source application in contact PT was studied at the National Cancer Institute Clinic (Radiation Oncology Department) using a device for high-energy BT with a HDR gamma radiation source. Patients with SVC (n = 106) previously treated for CC (n = 65) or UC (n = 41) were enrolled. Patients with locally advanced pelvic tumor stage II–III, T2-3N0-1M0 were prevalent in the study group.

Clinical diagnosis in all patients was confirmed by the histological study. In most cases of secondary cancer upon primary CC the squamous cell carcinoma was found, while the adenocarcinoma was mostly diagnosed after primary UC.

In order to determine the boundaries of tumor process, its features, state of critical organs, and presence or absence of concomitant diseases all the patients had undergone a comprehensive examination. The latter included clinical check-up to determine visual and palpatory parameters of primary tumor, comprehensive ultrasonographic examination, computed tomography (CT) of the chest, abdomen and pelvis, magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis, cystoscopy and fibrorectosigmoscopy (assay of spread and presence or absence of lesions that may complicate the chemoradiotherapy (CRT) and/or lead to undesirable toxic complications and thus necessi-tate the dose reduction), and laboratory tests.

Indications and contraindications for the intracavitary gamma therapy were taken into account when performing combined radiation therapy (CRT) using a ^{192}Ir source. EBRT was administered during the treatment of studied patients. The radiation dose was planned taking into account the previously performed radiotherapy.

Upon comprehensive examination all the patients had received CRT, namely conformal EBRT on the linear electron accelerator device and contact RT.

Conformal EBRT was delivered on the "Clinac 2100 CD" linear electron accelerator device with mandatory preirradiation 3D-topometric preparation on the CT. Treatment was performed via single focal dose (SFD) of 2 Gy 5 times a week up to the TFD of 42–46 Gy, taking into account the radiation dose obtained during previous treatment. BT was performed at the second stage

досліджуваних хворих застосовувалась ДПТ. Доза опромінення планувалась з урахуванням раніше проведеного променевого лікування.

Після комплексного обстеження усім хворим проводили ППТ: конформна ДПТ на апараті лінійний прискорювач електронів і контактна ПТ.

Конформну ДПТ здійснювали на апараті лінійний прискорювач електронів Clinac 2100 CD з обов'язковою передпроменевою 3D топометричною підготовкою на КТ. Лікування проводили за режимом разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр 5 разів на тиждень до СОД 42 – 46 Гр з урахуванням дози опромінення, отриманої під час попереднього лікування. На другому етапі радіотерапії проводили БТ за допомогою високоенергетичного HDR апарата GammaMed з джерелами випромінювання ^{192}Ir. Першій основній групі (37 хворих) БТ здійснювали за режимом опромінення: РОД 3 Гр х 2 рази на тиждень, до СОД 30 Гр за 10 фракцій. Другій основній групі (34 хворих) застосовували режим опромінення РОД 6 Гр х 1 раз на тиждень, до СОД 30 Гр за 5 фракцій. Групі порівняння (35 хворих) після ДПТ проводили MDR БТ джерелами ^{60}Co. Відповідно до розробленого протоколу БТ здійснювали за режимом опромінення: РОД 6 Гр х 2 рази на тиждень до СОД 40–42 Гр. При ураженні зон регіонарного метастазування проводили відповідно дистанційну гамма-терапію. При цьому обов'язково враховували дози від проведеної раніше ПТ.

Хворим усіх груп ППТ проводили на тлі використання хіміорадіомодифікуючих засобів: тегафур перорально 235 мг/м^2 х 2 рази на добу протягом всього курсу ППТ та цисплатин 30 мг/м^2 1 раз на тиждень внутрішньовенно крапельно № 4–6, до сумарної курсової дози (СД) 200–300 мг.

Статистична обробка отриманих клінічних результатів включала: розрахунок первинних статистичних показників; виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками; встановлення взаємозв'язку між змінними за допомогою параметричного та непараметричного кореляційного аналізу за методом Вальда–Вольфовиця [45].

Водночас з клінічними проводили радіобіологічні дослідження, що спрямовані на визначення кількості апоптичних клітин в інтактних та опромінених лімфоцитах периферичної крові (ЛПК), а також рівня SH-груп білків і пептидів плазми крові в онкогінекологічних хворих та умовно здорових осіб (УЗО).

Дослідження передбачало з'ясування і, в подальшому, прогнозування характеру променевих порушень, що розвивалися в клітинах тканин із оточення пухлини, зокрема, ЛПК, які також зазнають опромінення [15, 46].

Було вирішено дослідження проводити із застосуванням радіомодифікатора метформіну (МФ) *ex vivo*, який за даними літератури підвищує чутливість клітин пухлини до опромінення [47]. Автори припускають, що його протипухлинний ефект пов'язаний з інгібуванням 1-го дихального комплексу окиснювального фосфорилювання мітохондрій. В дослідженні [48] встановлено, що МФ безпосередньо підвищує протипухлинну цитотоксичність лімфоцитів крові.

of RT using a HDR device "GammaMed" with ^{192}Ir radiation sources. BT was conducted in the main group I (n = 37) according to the irradiation regime of SFD 3 Gy twice a week up to the TFD of 30 Gy in 10 fractions. The main group II (n = 34) had received the irradiation regimen of 6 Gy SFD 1 time per week up to 30 Gy TFD in 5 fractions. The MDR RT from ^{60}Co was administered to the comparison group (n = 35) upon EBRT. BT was delivered according to the developed protocol via irradiaion regime of 6 Gy SOD twice a week up to 40–42 Gy TFD. The gamma-ray teletherapy was accordingly admi-nistered to the injury zone of regional metastases. At the same time, the doses of previous RT were necessarily taken into consideration.

CRT was provided to all study subjects along with administering chemoradiomodifying agents, namely tegafur orally 235 mg/m^2 BID throughout the course of CRT and cisplatin 30 mg/m^2 intravenously once a week for 4–6 weeks up to the 200–300 mg total course dose (TCD).

Statistical processing of the obtained clinical findings included calculation of primary statistical parameters, identification of intergroup differences by the statistical criteria, establishing the relationship between variables using parametric and non-parametric correlation analysis by means of the Wald–Wolfowitz test [45].

Along with clinical study, the radiobiological research was conducted to count the apoptotic cells in both intact and irradiated peripheral blood lymphocytes (PBL), as well as the level of SH-groups of plasma proteins and peptides in gynecological cancer patients and nominally healthy individuals.

The study was aimed to ascertain and further predict the nature of radiation disorders developing in tissue cells from the tumor environment, including PBL, which are also exposed to radiation [15, 46].

Decision was taken to carry out the study applying metformin (MET) radiomodifier ex vivo, which, according to the literature, increases the sensitivity of tumor cells to radiation [47]. The authors suggest that its antitumor effect is associated with inhibition of the 1st respiratory complex of oxidative mitochondrial phosphorylation. The study [48] has made clear that MET directly increases antitumor cytotoxicity of blood lymphocytes.

Accompanying radiobiological studies were performed on blood samples obtained from patients with newly diagnosed UC (ND UC) and nominally healthy individuals (NHI), who provided an informed consent in accordance with the principles of biomedical research set out in the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Peripheral blood was sampled in the standard sterile 6 ml Vacutainer tubes with Li-heparin anticoagulant. Blood samples were stored and transported at 3–5°C. Each blood sample was divided into 15 parts (groups): 1 – with no exposure to radiation; 2 – irradiation at a dose of 0.5 Gy; 3 – at 1.0 Gy; 4 – at 2.0 Gy; 5 – at 3.0 Gy. The blood samples of groups 6–10 were incubated for 1 hour with 2 mM of metformin (MF), and in groups 11–15 – 20 mM of MF at a room temperature followed by being irradiated the same way as groups 1–5. MF was

Супроводжуючі радіобіологічні дослідження виконували на зразках крові отриманих від пацієнтів, у яких був первинно діагностований РТМ (ПД РТМ) та УЗО, від яких отримано інформовану згоду відповідно до принципів проведення біомедичних досліджень, що викладені в Гельсінській Декларації Всесвітньої медичної асоціації. Периферичну кров збирали в стандартні стерильні пробірки Vacutainer об'ємом 6 мл із антикоагулянтом Li-гепарин. Зразки крові зберігали і транспортували при 3÷5°С. Кожен зразок крові розділяли на 15 частин (груп): 1 – без опромінення; 2 – опромінення в дозі 0,5 Гр; 3 – опромінення в дозі 1,0 Гр; 4 – опромінення в дозі 2,0 Гр; 5 – опромінення в дозі 3,0 Гр. Зразки крові в групах із 6 по 10 протягом 1 год інкубували із 2 мМ метформіну (МФ), а в групах 11 – 15 із 20 мМ МФ при кімнатній температурі, після чого опромінювали аналогічно зразкам 1–5 групи. МФ вносили в кров у вигляді розчину у PBS (1:20) для досягнення в зразках крові кінцевої концентрації МФ – 2 мМ та 20 мМ. Зразки опроміненої крові обережно (без активного перемішування) транспортували протягом 10–12 хв. при 4°С в світлонепроникному термостатованому контейнері для біологічних зразків, після чого з них негайно виділяли плазму та лімфоцити для подальших досліджень. Плазму крові отримували центрифугуванням (15 хв при 1200 g; 20°С) і зберігали при 20°С до 3 діб. Виділення ЛПК виконували з використанням ГІСТОПАК-1077 HYBRI-MAX згідно з інструкцією виробника (BioReagent) [49]. Вміст гіподиплоїдних клітин в зразках ЛПК визначали методом протокової цитометрії (DxFlex, Beckman Coulter Biotechnology Co. Ltd з програмним забезпеченням для клінічного аналізу Kaluza C) після попередньої обробки клітин РНКазою та забарвлювання пропідійодидом за методикою, описаною в [50]. Оцінка вмісту SH груп білків і пептидів в плазмі крові (SH-тест) проводили спектрофотометричним методом у модифікації [51]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням загальновживаних методів варіаційної статистики, кореляційного та регресійного аналізу. Різницю між одержаними показниками вважали достовірною при $p \leq 0,05$ [52].

added to the blood as a solution in PBS (1:20) to achieve a final concentration of 2 mM and 20 mM in the blood samples. Irradiated blood samples were carefully (without active stirring) transported for 10–12 minutes at 4°C in an opaque thermostated container for biological samples; after that plasma and lymphocytes were immediately isolated from them for further studies. Blood plasma was obtained by centrifugation (15 min at 1200 g; 20°C) and stored at 20°C up to 3 days. PBL isolation was achieved using the HISTOPACK-1077 HYBRI-MAX according to the manufacturer's manual (BioReagent) [49]. The content of hypodiploid cells in PBL samples was assessed by flow cytometry (DxFlex, Beckman Coulter Biotechnology Co. Ltd with Kaluza C software for clinical analysis) after preliminary processing the cells by ribonuclease and propidium iodide staining according to the technique described in [50]. Evaluation of the content of SH-groups of proteins and peptides in blood plasma (SH-test) was performed by means of spectrophotometric method in modification [51]. Statistical processing of the results was performed via common methods of variation statistics, correlation and regression analysis. The difference between the obtained values was considered to be significant at $p \leq 0.05$ [52].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність застосування ППТ у хворих на ВРВ з використанням радіоактивного ^{192}Ir аналізували з урахуванням темпів регресії пухлини, наявності у хворих променевих реакцій і ускладнень, які виникали у процесі лікування і після його завершення.

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), регресію пухлини визначали за даними динамічного моніторингу клінічних показ ників пухлинного процесу у зіставленні з даними, отриманими за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, КТ, МРТ).

Динаміка регресії екзофітного компонента та інфільтративних змін первинних пухлин в умовах HDR наступала, як правило, до кінця курсу ВППТ на рівні доз 30 Гр.

Відгук на проведену ППТ безпосередньо після завершення повного курсу лікування (сумарний пози-

RESULTS AND DISCUSSION

Effectiveness of the CRT using 192Ir in SVC patients was analyzed taking into account the rate of tumor regression, presence of radiation-induced reactions and complications that occurred both during treatment and upon its completion.

According to the World Health Organization (WHO) GUIDELINES, the tumor regression was determined based on a follow-up of clinical parameters of the tumor process in comparison with data obtained using modern imaging tools (comprehensive sonographic examination, CT, MRI).

Regression of exophytic component and infiltrative changes of primary tumors under the HDR RT occurred, as a rule, by the end of IRT session at the 30 Gy dose level.

The response to CRT immediately upon completion of the full course of treatment (the total positive effect)

тивний ефект) більш виражений у хворих досліджуваних груп. Так, аналіз результатів ефективності використання джерел ^{192}Ir при HDR БТ і даних динамічного спостереження протягом курсу ППТ показав, що позитивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) у хворих після повного курсу збільшилась на 12,7 % в I досліджуваній групі та на 15,9% в II групі порівняно із застосуванням ^{60}Co MDR при БТ.

Враховуючи відстрочену дію ПТ ефективність лікування хворих аналізували також через 3 місяці після завершення консервативної терапії. Так, після тримісячного спостереження у динаміці – позитивна відповідь пухлини зареєстрована у 67,9±5,2% пацієнток, що входили до I групи та у 72,5±6,9% з II групи і в групі порівняння – 51,3±6,8%, що на 16,6% і 21,2% було більше, ніж у групі порівняння. При динамічному спостереженні упродовж 6 місяців ознак прогресування пухлинного процесу у жодної хворої не виявлено.

Таким чином, згідно з отриманими результатами ППТ хворих на ВРВ встановлено, що застосування HDR БТ з використанням високоенергетичного джерела ^{192}Ir за розробленими методиками у хворих I і II основних груп порівняно з пацієнтками групи порівняння, яким проводили MDR БТ з використання джерел ^{60}Co за класичним режимом фракціонування дози опромінення, збільшувало частоту і ступінь регресії пухлин.

Токсичність проведеного променевого лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC, 1995 [11]. Прояви токсичності лікування за кількістю і ступенем їх проявів у досліджуваних групах онкогінекологічних хворих мало відрізнялися від групи порівняння і не перевищували II ступеня. Що до загальної токсичності, то у переважної більшості хворих на ВРВ всіх груп протягом лікування спостерігали незначну нудоту, яка не потребувала медикаментозної корекції. Виражених нейтропеній та тромбоцитопеній не відмічено. Після завершення лікування протягом місяця стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні до 6 місяців після лікування не спостерігали у жодної хворої.

Променеві реакції слизової вагіни, що належать до місцевих реакцій, у переважної більшості хворих усіх досліджуваних груп мали слабкий або помірний ступінь вираженості і проявлялись у вигляді гіперемії слизової або обмеженого плівчастого епітеліїту (II ступінь токсичності). Плівчасті епітеліїти вагіни частіше відмічали у хворих з обтяженим анамнезом, у пацієнток з екзофітним компонентом пухлини у стадії розпаду, що супроводжувалось наявністю патогенної флори. Було зазначено, що у хворих основних груп променеві реакції II ступеня практично були відсутні. Під час лікування пацієнткам проводили санацію вагіни за допомогою антибактеріальних препаратів, що дозволило продовжити курс променевого лікування до його завершення.

Всі пацієнтки задовільно переносили ВППТ. У жодної з них, незалежно від групи, упродовж лікування і в найближчі 3 місяці після його завершення, не відмічено тяжких (вище II ступеня) загальних проявів токсичності з боку сечового міхура та прямої кишки.

was more pronounced in patients of the study groups. In particular, the analysis of effectiveness of ^{192}Ir sources in HDR BT and of follow-up data during the CRT course showed that the positive tumor response (complete + partial regression) upon the full course had increased by 12.7% in group I and by 15.9 % in group II compared with the use of ^{60}Co MDR in BT.

Given the delayed effect of RT, the effectiveness of treatment was also analyzed 3 months upon completion of conservative therapy. Specifically, after a three-month follow-up a positive tumor response was registered in 67.9 ± 5.2% of patients in group I, in 72.5 ± 6.9% of subjects in group II, and in 51.3 ± 6.8% of cases in the comparison group. Hence the values in study groups were higher than in the comparison group for 16.6% and 21.2% respectively. No signs of tumor progression were detected within 6 months of the follow-up in any patient.

Thus, according to the obtained findings of CRT administration in SVC patients, it was found that providing HDR BT via a high-energy ^{192}Ir source according to the developed techniques, increased the frequency and degree of tumor regression in the main groups I and II vs comparison group receiving the MDR BT using a ^{60}Co radiation sources.

The toxicity of the performed RT was evaluated according to the RTOG/EORTC (1995) classification [11]. The treatment toxicity in the number and degree of its manifestations in the groups of oncogynecological patients differed a little from the comparison group and did not exceed grade II. As for the general toxicity, there was a slight nausea requiring no medical correction within treatment period in the vast majority of SVC patients in all study groups. Neither severe neutropenia nor thrombocytopenia were observed. The patient's condition returned to normal in about a month after treatment. No manifestations of the late general toxicity were observed in any patient at examination up to 6 months upon treatment.

Radiation reactions of vaginal mucosa attributed to the local reactions were mild or moderate and manifested as hyperemia of mucosa or limited membranous epitheliitis (grade II of toxicity) in the vast majority of patients in all study groups. Membrane epitheliitis of vagina was more often observed in patients with a compromised history, patients with an exophytic component of the tumor in destruction stage, which was accompanied by the contamination with pathogenic flora. It was noted that radiation reactions of grade II were almost absent in the main groups. Sanitation of vagina with antibacterial preparations was administered to the patients during treatment, which allowed continuing the RT course until its completion.

All patients tolerated the IRT satisfactorily. There were no severe (above grade II) general manifestations of toxicity from bladder or rectum during treatment and in the next 3 months upon its completion in any patient, regardless of group.

Due to the experimental studies it was found that the level of spontaneous or X-ray-induced (0.5–3 Gy dose) apoptotic cell death, as assessed by the percentage of

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що рівень спонтанної або індукованої рентгенівським опроміненням в дозах 0,5 – 3 Гр апоптичної загибелі клітин, оцінюваної за відсотком гіподиплоїдних клітин, визначали у ЛПК УЗО та хворих з ПД РТМ. Типові гістограми розподілу інтенсивності флуоресценції ЛПК подані на рисунку 1.

hypodiploid cells, was determined in lymphocytes of the NHI and ND UC patients. Typical histograms of the fluorescence intensity of PBL are presented in Fig. 1.

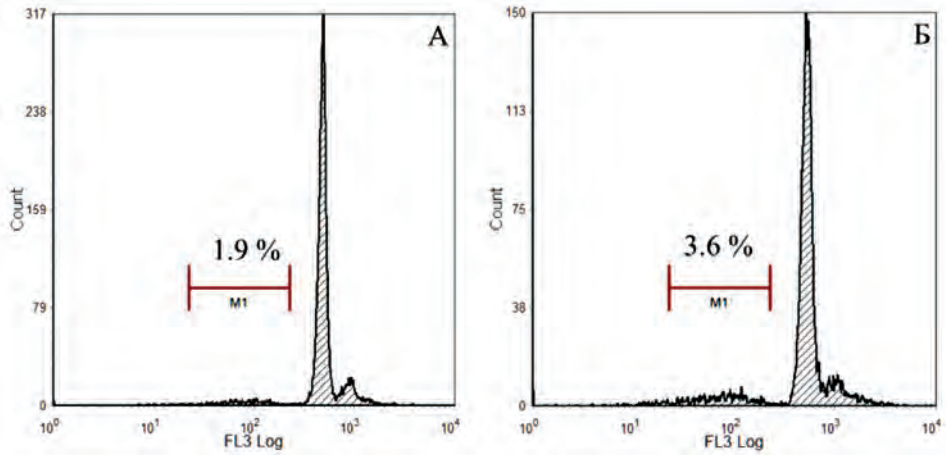


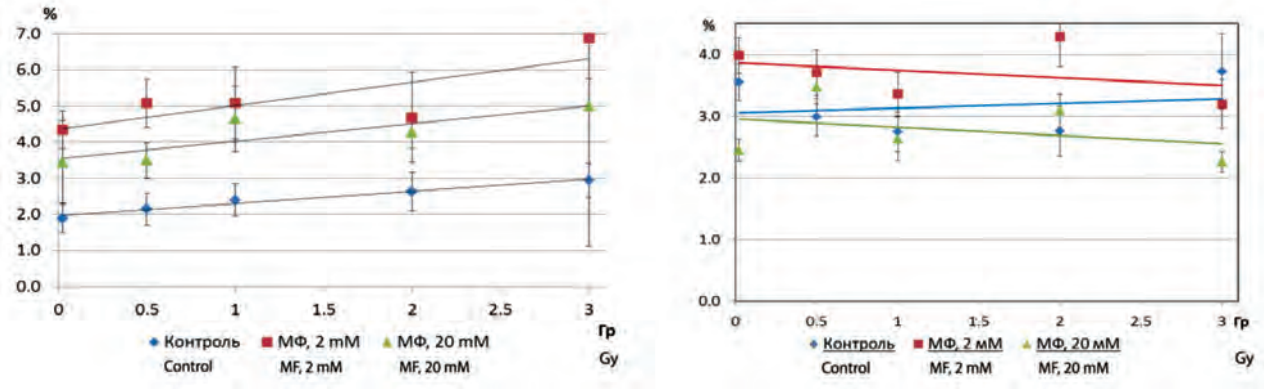
Рис. 1. Гістограми розподілу інтенсивності флуоресценції ЛПК, помічених пропідій йодидом: А – УЗО; Б – хворих на ПД РТМ. Зазначено відсоток гіподиплоїдних клітин за кількістю ДНК на клітину в діапазоні М1
Fig. 1. Histograms of the fluorescence intensity distribution of PBL labeled with propidium iodide: A – NHI; B – ND UC patients. Percentage of hypodiploid cells is demonstrated by the number of DNA per cell in the M1 range

Рівень апоптозу в ЛПК здорових донорів становив 1,91±0,38 %. За умов терапевтичного опромінення (ТО) середньо-груповий рівень апоптозу ЛПК збільшувався лінійно та пропорційно дозі опромінення, перевищуючи значення інтактного контролю від 24% до 52% ($p \leq 0,05$) (рис. 2, А).

Рівень апоптозу в ЛПК у хворих онкогінекологічного профілю становив 3,50±0,29 %, що в 1,8 рази ($p \leq 0,05$) перевищував значення в УЗО. Однак, за дії ТО середньо-груповий рівень апоптозу ЛПК хворих, на відміну від УЗО, майже не змінювався при збільшенні дози опромінення (рис. 2, Б).

The PBL apoptosis level in healthy donors was 1.91 ± 0.38%. The mean group level of PBL apoptosis under TI (therapeutic irradiation) increased linearly and in proportion to radiation dose, exceeding the value of intact control from 24% to 52% ($p \leq 0.05$) (Fig. 2, A).

The level of PBL apoptosis in the oncogynecological patients was 3.50 ± 0.29%, being 1.8 ($p \leq 0.05$) times higher than in the NHI. However, under the influence of TI the average group level of apoptosis of PBL in patients, in contrast to NHI, almost did not change with dose increase (Fig. 2, B).



А/А Б/В

Рис. 2. Сумісний вплив ТО та МФ на відсоток гіподиплоїдних клітин (в стані апоптозу) за даними проточної цитометрії в ЛПК УЗО (А) та хворих на ПД РТМ (Б)
Fig. 2. Combined effect of TI and MF on the percentage of hypodiploid cells (in a state of apoptosis) according to flow cytometry data in PBL of NHI (A) and ND UC patients (B)

Вивчення впливу протекторів на механізми формування радіочутливості проводили із використанням

Studying the effects of protectors on mechanisms of radiosensitivity formation was performed under

різних доз МФ, менша з яких є наближеною до терапевтичної, а більша знаходиться в діапазоні доз, використовуваних в експериментах на культурах клітин. Інкубація зразків крові УЗО із МФ в концентрації 2 мМ значно підвищувала (в 2,0 рази, $p \leq 0,05$), а за концентрації 20 мМ в 1,7 рази ($p \leq 0,05$) відсоток гіподиплоїдних клітин (рис. 2, А).

Інша закономірність змін рівня апоптозу спостерігалась у ЛПК хворих за впливу різних доз МФ. Тенденція підвищення рівня апоптозу на 12% ($p \leq 0,05$) спостерігалась при інкубації ЛПК із 2 мМ МФ, однак при використанні більшої дози препарату відсоток гіподиплоїдних клітин, навпаки, зменшувався на 30% ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактними ЛПК хворих (рис. 2, Б).

Підрахунок кількості життєздатних клітин, за використання суправітального забарвлення трипановим синім, не показав достовірної різниці між інтактними ЛПК та інкубованими із МФ. Порівняння даних із загальної виживанності ЛПК та рівня апоптозу в них опосередковано свідчить про вплив МФ на пригнічення процесів дихання в мітохондріях та глюконеогенезу в клітинах, а саме на інгібуванням комплексу I дихального ланцюга мітохондрій [53]. В результаті чого зменшується окисне фосфорилювання та знижується вміст АТФ, що в свою чергу є одним із проапоптичних сигналів.

За сумісної дії різних доз МФ та ТО кількість апоптичних клітин в ЛПК УЗО збільшувалась аналогічно змінам, зареєстрованим у групі порівняння (рис. 2, А). Так, відсоток гіподиплоїдних клітин збільшувався лінійно та пропорційно дозі опромінення, перевищуючи значення неопроміненого контролю від 12% до 48% ($p \leq 0,05$). Інкубація крові хворих із різними дозами МФ та наступне ТО не супроводжувались зростанням рівня апоптозу в ЛПК, як і в клітинах, які опромінювали без додавання МФ (рис. 2, Б). Навпаки, спостерігалась тенденція до зниження відсотка гіподиплоїдних клітин в інкубованих із МФ групах при різних дозах опромінення.

Таким чином, за сумісного впливу МФ та ТО *in vitro* на зразки крові УЗО, зареєстровано лінійний характер збільшення відсотка ЛПК у стані апоптозу, що свідчить про суттєву сенсибілізацію клітин до опромінення за дії МФ. Отримані результати корелюють із даними літератури, де МФ проявляв радіопротекторні та радіосенсибілізуючі властивості у нормальних та пухлинних клітинах [54]. Однак, у досліджуваних хворих описані ефекти не спостерігались, що можливо свідчить про зміни у функціонуванні процесів дихання в мітохондріях та глюконеогенезу в клітинах організму, пов'язаних із злоякісним процесом.

Дослідження вмісту сумарних SH-груп у плазмі крові проводили із огляду на їх важливу роль у регуляції окисно-відновної рівноваги як в нормі, так і за умов посиленого напрацювання АФКА, що спостерігається за дії іонізуючого випромінювання та/або наявності патологічного процесу.

Кількість SH-білків і пептидів визначали спектрофотометрично в інтактній плазмі крові як УЗО, так

application of MF in different doses, the lower of which was close to therapeutic dose, and the larger one was in a range used in experiments on cell cultures. Incubation of the NHI blood samples with MF at a concentration of 2 mM and 20 mM significantly increased (2-fold and 1.7-fold respectively, $p \leq 0,05$) the percentage of hypodiploid cells (Fig. 2, A).

Another pattern of changes in the apoptosis level was observed in PBL of patients under applying different MF doses. The tendency of apoptosis level to increase by 12% ($p \leq 0.05$) was observed when incubating LPC with 2 mm MF, however, when using a higher dose of the drug, the percentage of hypodiploid cells decreased by 30% ($p \leq 0.05$) compared with intact LPC patients (Fig. 2, B).

Quantification of viable cells using the trypan blue supravital staining showed no significant difference between the intact PBL and ones incubated with MF. The comparison of data on the overall PBL survival and the level of apoptosis in them indirectly indicates the MF effect on inhibition of mitochondrial respiratory processes and cellular gluconeogenesis, namely the inhibition of complex I of mitochondrial respiratory chain [53]. Consequently, the oxidative phosphorylation was suppressed and ATP content was reduced, being, in its turn, one of the proapototic signals.

Under a joint effect of MF and TI in different doses, the number of apoptotic cells in PBL of NHI increased similarly to the changes registered in comparison group (Fig. 2, A). Thus, the percentage of hypodiploid cells increased linearly and in proportion to the radiation dose, exceeding the value of non-irradiated control for 12% to 48% ($p \leq 0.05$). Incubation of blood with added MF in different doses and subsequent TI was not accompanied by an increase in PBL apoptosis level, as well as in the cells that were irradiated with no MF addition (Fig. 2, B). In contrast, there was a tendency to decrease the percentage of hypodiploid cells in groups incubated with MF in different doses.

Thus, a linear increase in the PBL percentage in the state of apoptosis was registered upon joint effect of MF and TI in vitro on blood samples from NHI, which indicates a significant sensitization of cells to IR under the action of MF. The obtained results correlate with literature data, where MF exhibited the radioprotective and radiosensitizing properties in normal and tumor cells [54]. However, no described effects have been observed in the studied patients, which may indicate changes in mitochondrial respiratory processes and cellular gluconeogenesis associated with malignant process.

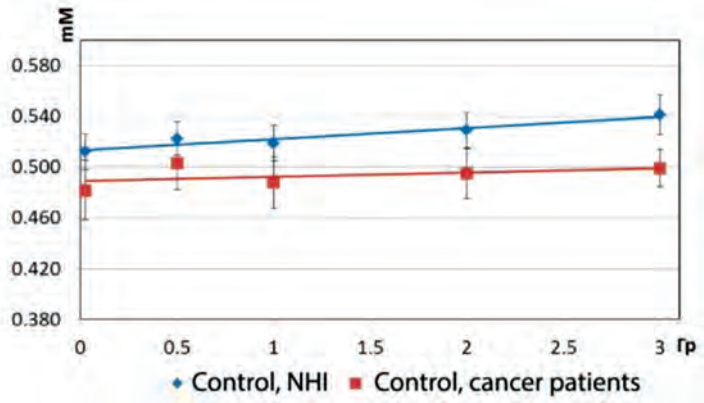
Studying the content of total SH-groups in blood plasma were performed considering their key role in regulation of redox balance both in normal conditions and under the enhanced AFON production, which is observed under the impact of IR and/or presence of a pathological process.

The amount of SH-proteins and peptides was determined spectrophotometrically in the intact plasma of both NHI and patients by the content of colored 2-nitro-5-thiobenzoate anion with a maximum absorption at 412 nm.

і хворих за вмістом забарвленого аніона 2-нітро-5-тіобензоату із максимумом поглинання при 412 нм.

Вміст сульфгідрильних груп білків і пептидів у плазмі крові онкогінекологічних хворих був зниженим у порівнянні із УЗО (рис. 3). Виявлено, що в плазмі крові хворих середнє значення вмісту сульфгідрильних груп становило 0,42±0,024 mM, що на 18% менше, ніж в групі УЗО (0,51±0,014 mM). При опроміненні зразків крові хворих спостерігалось незначне збільшення (до 4%) кількості SH-груп порівняно із їх значенням у зразках без ТО, що корелювало із даними в УЗО, де збільшення вмісту SH-груп становило 6% (рис. 3).

The content of sulfhydryl groups of proteins and peptides in the blood plasma of oncogynecological patients was reduced in comparison with NHI (Fig. 3). It was found that the average value of content of sulfhydryl groups in the blood plasma of patients was 0.42 ± 0.024 mM, which was by 18% less than in the NHI group (0.51 ± 0.014 mM). When irradiating blood samples from patients, there was a slight increase (up to 4%) in the number of SH-groups compared to their value in samples without TI, correlating with data in NHI, where the increase in SH-groups was 6% (Fig. 3).



контроль узо контроль онкогінекологічних хворих

Рис. 3. Вплив ТО на вміст SH-груп у плазмі крові УЗО (●) та онкогінекологічних хворих (■)
Fig. 3. Effect of TI on the SH-group content in blood plasma from NHI and gynecological cancer patients

Концентрація SH-груп у плазмі як хворих, так і здорових осіб, не змінювалась за *ex vivo* інкубації з різними дозами МФ, а також за *in vitro* опромінення (0.5; 1; 2; 3 Гр) зразків крові із МФ.

Таким чином, незначні зміни вмісту SH-груп в плазмі крові УЗО при ТО в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр пояснюються проявом компенсаторних можливостей антиоксидантної системи організму, завдяки якій нейтралізується надлишок АФКА, що утворився за дії рентгенівського опромінення. Плазма крові досліджуваних хворих містила меншу кількість SH-груп порівняно з УЗО, що свідчить про зміни окисно-відновної рівноваги у бік оксидантних процесів. Інкубація крові *ex vivo* із препаратом МФ у плазмі крові не впливала на рівень SH-груп.

Plasma concentration of the SH-groups both in patients and healthy individuals did not change during the ex vivo incubation with MF in different doses, as well as under in vitro irradiation (0.5, 1, 2, and 3 Gy) of blood samples with added MF.

Thuswise, insignificant changes in content of SH-groups in plasma of the NHI under TI in a dose range of 0.5–3.0 Gy are explained by manifestation of compensatory capabilities of the antioxidant system, which neutralizes the AFON excess formed by X-ray exposure. The blood plasma of patients contained a lower number of SH-groups in comparison with NHI, indicating the redox balance change towards oxidative processes. Incubation of blood ex vivo with added MF preparation to the plasma did not affect the level of SH-groups.

ВИСНОВКИ

1. В результаті проведеного дослідження встановлено зменшення проявів токсичності ПТ, а саме ранніх променевих реакцій з боку суміжних з пухлиною критичних органів у хворих I і II основних груп, порівняно з пацієнтками групи порівняння, особливо в I основній групі, де використовували високоенергетичне джерело ^{192}Ir у режимі опромінення РОД = 3 Гр х 2 рази на тиждень. Застосування менших разових доз опромінення знижує частоту ранніх променевих реакцій, при цьому мало впливає на кількість пізніх променевих ускладнень, що має значення при прогнозуванні їх під час лікування. Зменшення відсотка й ступеня ранніх місцевих променевих реакцій

CONCLUSIONS

1. The study has made it possible to ascertain decreased RT toxicity manifestations, i.e. early radiation reactions from tumor-adjacent critical organs in groups I and II compared with comparison group, especially in group I, where a high-energy ^{192}Ir radiation source was used at SFD = 3 Gy twice a week. Applying lower single doses of radiation has led to a decreased incidence of early radiation reactions with a little effect on the number of late radiation complications, which is important in predicting them during treatment. Decrease in percentage and grade of early local radiation reactions on vaginal mucosa, as well as their number and grade in critical organs when providing ^{192}Ir HDR BT is most likely due to a sharp

на слизовій вагіни, а також їх кількості і ступеня з боку критичних органів при використанні ^{192}Ir HDR БТ найвірогідніше зумовлено крутим спадом дози іонізуючого випромінювання, що притаманне джерелу ^{192}Ir, на відміну від джерела ^{60}Co.

2. Показано, що онкогінекологічні хворі, на відміну від УЗО, характеризуються значним збільшенням (в 1,8 рази) рівня спонтанного апоптозу у лімфоцитах та зниженням (на 18%) вмісту SH-груп у плазмі периферичної крові. Тестуюче *in vitro* рентгенівське опромінення крові в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр викликало пропорційне дозі збільшення на 24–56% апоптичної загибелі ЛПК умовно здорових донорів, однак не впливало на рівень апоптозу ЛПК хворих. Паралельно зареєстровано незначне дозозалежне збільшення кількості SH-груп у плазмі крові як хворих, так і УЗО (4 та 6%). Визначено особливості дії антидіабетичного препарату метформіну на рівень гіподиплоїдних клітин в популяції лімфоцитів та вміст SH-груп у плазмі крові хворих онкологічного профілю у порівнянні із УЗО. Захисна дія МФ при ТО крові хворих проявлялась у збереженні нормальної концентрації SH-груп у плазмі та рівня апоптозу в ЛПК на відміну від УЗО, в яких рівень апоптозу збільшувався пропорційно дозі опромінення.

3. Одержані результати свідчать, що вміст SH-груп у плазмі крові та рівень апоптозу ЛПК можна вважати додатковими прогностичними показниками радіочутливості немалігнізованих клітин із оточення опромінюваної пухлини, що можна враховувати при прогнозуванні променевих ускладнень здорових тканин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Воробъева Л. И., Неспрядько С. В., Гончарук И. В., Гаврилюк О. Н., Бакай О. А., Ганич А. В. Рак влагалища: современное состояние проблемы. *Клиническая онкология.* 2014. № 1(13). С. 46–50.
2. Курмышкина О. В., Белова Л. Л., Ковчур П. И., Волкова Т. О. Ремоделирование ангиогенеза и лимфангиогенеза при развитии рака шейки матки. *Биомедицинская химия.* 2015. № 5. С. 579–597.
3. Eifel P. J. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Seminars in radiation oncology.* 2006. Т. 16, № 3. С. 177–185. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.02.007
4. Osman M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. *Oncology reviews.* 2014. Vol. 8, № 2. 250 p. DOI: https://doi.org/10.4081/oncol.2014.250
5. Туркевич В. Г. Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища. *Практическая онкология*. 2006. Т. 7, № 4. С. 236–245.
6. Филатова Е. И. Первичный рак влагалища. Диагностика и лечебная тактика. *Практическая онкология*. 2006. Т. 7, № 4. С. 228–234.
7. Абисатов Х. А. Цикл лекций по онкологии. Алматы. 2012. 180 с.
8. Коржевская Е. В., Кузнецов В. В., Грицай А. Н. Злокачественные опухоли влагалища. Клиническая

drop of ionizing radiation dose, typical for the ^{192}Ir source, in contrast to the 60Co source.

2. The study shows that oncogynecological patients, in contrast to NHI, are characterized by a significant (1.8-fold) increase in the level of spontaneous apoptosis in lymphocytes and a decreased (by 18%) content of SH-groups in peripheral blood plasma. The testing X-ray irradiation of blood in vitro in the dose range of 0.5-3.0 Gy caused a dose-proportional increase by 24%-56% of apoptotic death of PBL of relatively healthy donors, but did not affect the level of apoptosis of PBL from patients. Simultaneously, a slight dose-dependent increase in the number of SH-groups in the blood plasma of patients as well as NHI (4% and 6%, respectively) was registered. Peculiarities of the antidiabetic drug MF effect on the level of hypodiploid cells in lymphocyte population and the content of SH-groups in the blood plasma of cancer patients in comparison with NHI were determined. The protective effect of MF, when having the patients' blood exposed to TI, manifested in the form of maintaining the normal concentration of SH-groups in plasma and the level of apoptosis in PBL in contrast to NHI, where the level of apoptosis increased in proportion to the radiation dose.

3. The obtained results suggest that the content of SH-groups in blood plasma and the level of apoptosis of PBL can be considered as additional predictive measures of radiosensitivity of non-malignant cells from the irradiated tumor, which can be taken into account when predicting radiation-induced complications of healthy tissues.

REFERENCES

1. Vorob'eva LI, Nespryadko SV, Goncharuk IV, Gavrilyuk ON, Bakai OA, Ganich AV. Vaginal cancer: current state of the problem. *Clinical oncology*. 2014;1(13):46–50. (In Russian).
2. Kurmyshkina OV, Belova LL, Kovchur PI, Volkova TO. Remodeling of angiogenesis and lymphangiogenesis in the development of cervical cancer. *Biomedical chemistry.* 2015;5:579–97. (In Russian).
3. Eifel PJ. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2006;16(3):177–85. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.02.007
4. Osman M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. *Oncology reviews.* 2014;8(2):250. (In English). DOI: https://doi.org/10.4081/oncol.2014.250
5. Turkevich VG. Radiation treatment of primary and metastatic vaginal cancer. *Practical oncology*. 2006;7(4):236–45. (In Russian).
6. Filatova EI. Primary vaginal cancer. Diagnostics and treatment tactics. Practical oncology. 2006;7(4):228–34. (In Russian).
7. Abisatov KhA. Cycle of lectures on oncology. Almaty. 2012;180. (In Russian).
8. Korzhevskaya EV, Kuznetsov VV, Gritsay AN. Malignant tumors of the vagina. Clinical gynecological

онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В. П. Козаченко. М.: *Издательство Бином*. 2016. С. 97–108.
9. Розенко Л. Я., Варзер Е. А., Юдина Л. В. Способ внутриполостной терапии при лечении больных с метастазами рака во влагалище. *Вестник ОНЦ*. 2014. № 3. 30 с.
10. Федоренко З. П. та ін. Рак в Україні 2018–2019. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України* / за ред. О.О. Колесник. К.: Національний інститут раку. 2020. № 21. 116 с.
11. Eifel P. J., Berek J. S., Markman M. A. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2011. P. 1311–1344.
12. Каприн А. Д., Галкин В. Н. Брахитерапия в лечении рака влагалища. *Biomedical Photonic*s. 2016. № 1. P. 22–26.
13. Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова О. В., Хохлова С. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища. *Вестник ОНЦ*. 2014. № 4. 60 с.
14. Туркевич В. Г. Современые методы лучевого лечения первичного рака влагалища. *Вестник ОНЦ*. 2012. № 3. 55 с.
15. Domina E., Philchenkov A., Dubrovska A. Individual Response to Ionizing Radiationand Personalized Radiotherapy. *Critical Review in Oncogenesis*. 2018. Vol. 23(1–2). P. 69–92. DOI: https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018026308
16. Грицай А. А., Коржевская Е. В., Кравец О. А., Кузнецов В. В., Хохлова С. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища. 2014. 11 с.
17. Levine D. A., De Los Santos J. et al. Handbook for Principles and Practice of Gynecologic oncology. Wolters Kluwer health. 2010. 288 p.
18. Тюєва Н. В., Лукьянчук О. В. Персоналізований підхід до планування поєднаної променевої терапії у хворих на місцевопоширенний рак шийки матки. *Український радіологічний журнал*. 2014. Т. XXII, Вип. 4. С. 63–65.
19. Creasman W., De Geest K., Di Saia P., Zaino R. J. Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016. № 5. P. 31–34. DOI: https://doi.org/0.1016/s0002-9378(99)70431-x
20. Domina E., Philchenkov A., Dubrovska A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Critical reviews in oncogenesis*. 2018. Vol. 23, № 1 2. P. 69 92. DOI: https://doi.org/10.1615/Crit Rev Oncog. 2018026308
21. Suit H., Goldberg S., Niemierko A. et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiation research*. 2007. Vol. 167, № 1. P. 12–42. DOI: https://doi.org/10.1667/RR0527.1
22. Kucera H., Mock U., Knocke T. H. et al. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with

oncology: A guide for physicians / ed. VP. Kozachenko. *Binom Publishing House*. 2016;97–108. (In Russian).
9. Rosenko LYa, Varzer EA, Yudina LV. Method of intracavitary therapy in the treatment of patients with cancer metastases in the vagina. *ONC Bulletin*. 2014;3:30. (In Russian).
10. Fedorenko ZP. et al. Cancer in Ukraine 2018–2019. *Bulletin of the National Cancer Agency of Ukraine*. K.: National Institute of Cancer. 2020;21:116. (In Ukrainian).
11. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2011;1311–44. (In English).
12. Kaprin AD., Galkin VN. Brachytherapy in the treatment of vaginal cancer. *Biomedical Photonics*. 2016;1:22–6. (In Russian).
13. Kravets OA, Morkhov KYu, Novikova OV, Khokhlova SV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with vaginal cancer. *ONC Bulletin*. 2014;4:60. (In Russian).
14. Turkevich VG. Modern methods of radiation treatment of primary vaginal cancer. *ONC Bulletin*. 2012;3:55. (In Russian).
15. Domina E., Philchenkov A., Dubrovska A. Individual Response to Ionizing Radiationand Personalized Radiotherapy. *Critical Review in Oncogenesis*. 2018;23(1–2):69–92. (In English). DOI: https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018026308
16. Gritsay AA, Korzhevskaya EV, Kravets OA, Kuznetsov VV, Khokhlova SV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with vaginal cancer. 2014;11. (In Russian).
17. Levine DA, De Los Santos J et al. Handbook for Principles and Practice of Gynecologic oncology. Wolters Kluwer health. 2010;288. (In English).
18. Tyuva NV, Lukyanchuk OV. Personalization of children before the plan of one exchange therapy in ailments for musculoskeletal cancer of the uterine cervix. *Ukrainian Radiological Journal.* 2014;XXII(4):63–5. (In Ukrainian).
19. Creasman W, De Geest K, Di Saia P, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group Study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2016;5:31–4. (In English). DOI: https://doi.org/0.1016/s0002-9378(99)70431-x
20. Domina E, Philchenkov A, Dubrovska A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Critical reviews in oncogenesis.* 2018;23(1 2):69 92. (In English). DOI: https://doi.org/10.1615/Crit Rev Oncog. 2018026308
21. Suit H, Goldberg S, Niemierko A et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiation research*. 2007;167(1):12–42. (In English). DOI: https://doi.org/10.1667/RR0527.1
22. Kucera H, Mock U, Knocke TH et al. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus

intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 2001. Vol. 80. P. 355–360.

23. Tewari K. S., Cappuccini F., Puthawala A. A. et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer.* 2001. Vol. 91. P. 758–770. DOI: https://doi.org/0.1002/1097-0142(20010215)91:4<758::aid-cncr1062>3.0.co;2-u
24. Паньшин Г. А. Основные этапы развития методов лучевой терапии и современная подготовка онкологических больных к проведению конформного облучения. *Вестник РНЦРР МЗ РФ*. 2012. № 12. С. 212–223.
25. Жариков А. А., Терехов О. В. Онкологическая заболеваемость органов малого таза, лучевые повреждения и их диагностика (обзор литературы). *Радиация и риск.* 2013. № 22(3). С. 57–64.
26. Lacombe J., Azria D., Mange A., Solassol J. Proteomic approaches to identify biomarkers predictive of radiotherapy outcomes. *Expert review of proteomics*. 2013. Vol. 10, № 1. P. 33–42. DOI: https://doi.org/10.1586/epr.12.68
27. Шуленина Л. В. та ін. МикроРНК в крови пациентов с раком предстательной железы как возможный показатель ранних осложнений лучевой терапии. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2017. Т. 57, № 6. С. 598–607.
28. Brzozowska K., Pinkawa M., Eble M. J., Müller W. et al. In vivo versus in vitro individual radiosensitivity analysed in healthy donors and in prostate cancer patients with and without severe side effects after radiotherapy. *International journal of radiation biology.* 2012. Vol. 88, № 5. P. 405–413. DOI: https://doi.org/10.3109/09553002.2012.666002
29. Дёмина Э. А. Хромосомные аномалии в лимфо-цитах крови первичных онкологических больных в постчернобыльском периоде. *Scientific Jounal «ScienceRise: Biological Science»*. 2016. № 1. С. 20–25.
30. Дьоміна Е. А. Біохімічні та цитогенетичні показники лімфоцитів периферичної крові хворих на рак передміхурової залози. *Доповіді Національної Академії наук України.* 2018. № 4. С. 102–109.
31. Иванкова В. С., Дьоміна Э. А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии. Здоров'я. 2012. 192 с.
32. Мазурик В. К., Мороз Б. Б. Проблемы радиобиологии и белок P53. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2001. Т. 41, № 5. С. 548–554.
33. Главін О. А., Дьоміна Е. А., Михайленко В. М., Маковецька Л. І., Дружина М. О., Грінченко О. О. Метформін як модифікатор окисного стану периферичної крові та життєздатності лімфоцитів людини під дією іонізуючого випромінювання. *Онкология*. 2020. Т. 22, № 1–2. С. 84–91.
34. Бурковская В. А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013. № 3–4. С. 18–24.
35. Демидова Л. В., Дунаева Е. А., Бойко А. В., Новикова Е. Г., Дубовецкая О. Б. Осложнения

conventional low dose rate brachytherapy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2001;80:355–60. (In English).

23. Tewari KS, Cappuccini F, Puthawala AA et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer*. 2001;91:758–70. (In English). DOI: https://doi.org/0.1002/1097-0142(20010215)91:4<758::aid-cncr1062>3.0.co;2-u
24. Panshin GA. Main stages in the development of radiation therapy methods and modern preparation of cancer patients for conformal irradiation. *Bulletin of the RNTSRR Ministry of Health of the Russian Federation*. 2012;12:212–23. (In Russian).
25. Zharikov AA, Terekhov OV. Oncological morbidity of the pelvic organs, radiation injuries and their diagnosis (literature review). *Radiation and risk*. 2013;22(3):57–64. (In Russian).
26. Lacombe J, Azria D, Mange A, Solassol J. Proteomic approaches to identify biomarkers predictive of radiotherapy outcomes. *Expert review of proteomics.* 2013;10(1):33–42. (In English). DOI: https://doi.org/10.1586/epr.12.68
27. Shulenina LV et al. MicroRNAs in the blood of patients with prostate cancer as a possible indicator of early complications of radiation therapy. *Radiation biology. Radioecology*. 2017;57(6):598–607. (In Russian).
28. Brzozowska K, Pinkawa M, Eble MJ, Müller W et al. In vivo versus in vitro individual radiosensitivity analysed in healthy donors and in prostate cancer patients with and without severe side effects after radiotherapy. *International journal of radiation biology.* 2012;88(5):405–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.3109/09553002.2012.666002
29. Demina EA. Chromosomal abnormalities in blood lymphocytes of primary cancer patients in the post-Chernobyl period. *Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science»*. 2016;1:20–5. (In Russian).
30. Dyomina EA. Biochemical and cytogenetic parameters of peripheral blood lymphocytes in patients with prostate cancer. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2018;4:102–9. (In Ukrainian).
31. Ivankova VS, Demina EA. Problems of tumor resistance in radiation oncology. Healthy. 2012;192. (In Russian).
32. Mazurik VK, Moroz BB. Problems of radiobiology and protein P53. *Radiation biology. Radioecology.* 2001;41(5):548–54. (In Russian).
33. Glavin OA, Dyomina EA, Mikhailenko VM, Makovetskaya LI, Druzhina MO, Grinchenko OO. Metformin as a modifier of the oxidative state of peripheral blood and the viability of human lymphocytes under the action of ionizing radiation. *Oncology*. 2020;22(1–2):84–91. (In Ukrainian).
34. Burkovskaya VA. Radiation (radiation) lesions of the intestine. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2013;3–4:18–24. (In Russian).
35. Demidova LV, Dunaeva EA, Boyko AV, Novikova EG, Dubovetskaya OB. Complications of radiation therapy in combined treatment of patients with stage I

лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком тела матки I стадии. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2011. Т. 22, №4. С. 39–45.
36. Сычева И. В., Пасов В. В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы. *Радиация и риск.* 2014. Т. 23, № 4. С. 99–115.
37. Kim P. S., Baldwin R. L. Intermediates in the folding reactions of small proteins. *Annual review of biochemistry*. 1990. № 59. P. 631–660. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.bi.59.070190.003215
38. Freedman R. B. The formation of protein disulphide bonds. *Current opinion in structural biology.* 1995. № 5. P. 85–91. DOI: https://doi.org/10.1016/0959-440x(95)80013-q
39. Everett S.A., Wardman P. Perthiols as Antioxidants: Radical-Scavenging and Pro-oxidative Mechanisms. *Methods in Enzymology: Biothiols, Part A: Monothiols and Dithiols, Protein Thiols, and Thiyl Radicals*. 1995. Vol. 251. P. 55–69. DOI: https://doi.org/10.1016/0076-6879(95)51110-5
40. Hendry J. H., Potten C. S. Intestinal cell radiosensitivity: a comparison for cell death assayed by apoptosis or by a loss of clonogenicity. *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine.* 1982. Vol. 42, № 6. P. 621–628. DOI: https://doi.org/10.1080/09553008214551601
41. Stephens L. C., Ang K. K., Schultheiss T. E. et al. Apoptosis in irradiated murine tumors. *Radiation research.* 1991. Vol. 127, № 3. P. 308–316.
42. Macklis R. M., Beresford B. A., Palayoor S. et al. Cell cycle alterations, apoptosis, and response to low-dose-rate radioimmunotherapy in lymphoma cells. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1993. Vol. 27, № 3. P. 643–650. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90391-8
43. Rached E., Schindler R., Beer K. T. et al. No predictive value of the micronucleus assay for patients with severe acute reaction of normal tissue after radiotherapy. *European journal of cancer.* 1998. Vol. 34, № 3. P. 378–383. DOI: https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00373-0
44. Scott D. Chromosomal radiosensitivity, cancer predisposition and response to radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2000. Vol. 176, № 5. P. 229–234. DOI: https://doi.org/ 10.1007/s000660050005
45. Antomonov M. Yu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskih dannyih. *MITs «Medinform»*. 2018. 579 p.
46. Джойнер М., Когель А. Основы клинической радиобиологии. Лаборатория знаний. 2013. 600 с.
47. Troncone M., Cargnelli S. M., Villani L. A. et al. Targeting metabolism and AMP-activated kinase with metformin to sensitize non-small cell lung cancer (NSCLC) to cytotoxic therapy; translational biology and rationale for current clinical trials. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, № 34. P. 57733–57754. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.17496

cancer of the uterus. *Bulletin of the Russian Oncology Center N.N.Blokhina* RAMS. 2011;22(4):39–45. (In Russian).
36. Sycheva IV, Pasov VV. Radiation injuries of the pelvic organs after treatment of early stages of prostate cancer. *Radiation and risk*. 2014;23(4):99–115. (In Russian).
37. Kim PS, Baldwin RL. Intermediates in the folding reactions of small proteins. *Annual review of biochemistry*. 1990;59:631–60. (In English). DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.bi.59.070190.003215
38. Freedman RB. The formation of protein disulphide bonds. *Current opinion in structural biology.* 1995;5:85–91. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0959-440x(95)80013-q
39. Everett S.A., Wardman P. Perthiols as Antioxidants: Radical-Scavenging and Pro-oxidative Mechanisms. *Methods in Enzymology: Biothiols, Part A: Monothiols and Dithiols, Protein Thiols, and Thiyl Radicals.* 1995. Vol. 251. P. 55–69. (In English).DOI: https://doi.org/10.1016/0076-6879(95)51110-5
40. Hendry JH, Potten CS. Intestinal cell radiosensitivity: a comparison for cell death assayed by apoptosis or by a loss of clonogenicity. *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine.* 1982;42(6):621–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553008214551601
41. Stephens LC, Ang KK, Schultheiss TE et al. Apoptosis in irradiated murine tumors. *Radiation research.* 1991;127(3):308–16. (In English).
42. Macklis R M, Beresford BA, Palayoor S et al. Cell cycle alterations, apoptosis, and response to low-dose-rate radioimmunotherapy in lymphoma cells. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1993;27(3):643–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90391-8
43. Rached E, Schindler R, Beer KT et al. No predictive value of the micronucleus assay for patients with severe acute reaction of normal tissue after radiotherapy. *European journal of cancer*. 1998;34(3): 378–83. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00373-0
44. Scott D. Chromosomal radiosensitivity, cancer predisposition and response to radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2000;176(5):229–34. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1007/s000660050005
45. Antomonov MYu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskih dannyih. *MITs «Medinform»*. 2018;579. (In English).
46. Joyner M, Kogel A. Fundamentals of Clinical Radiobiology. Knowledge laboratory. 2013;600. (In Russian).
47. Troncone M, Cargnelli SM, Villani LA et al. Targeting metabolism and AMP-activated kinase with metformin to sensitize non-small cell lung cancer (NSCLC) to cytotoxic therapy; translational biology and rationale for current clinical trials. *Oncotarget.* 2017;8(34):57733–54. (In English). DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.17496

48. Jaune E., Rocchi S. Metformin: Focus on Melanoma. *Frontiers in endocrinology*. 2018. Vol. 9. 472 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00472
49. Product Information Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (H8889). URL: https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/2/h8889pis.pdf
50. Riccardi C., Nicoletti I. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Nature protocols*. 2006. Vol. 1, № 3. P. 1458–1461. DOI: https://doi.org/10.1038/nprot.2006.238
51. Hu M. L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods in enzymology*. 1994. Vol. 233. P. 380–385. DOI: https://doi.org/10.1016/s0076-6879(94)33044-1
52. Lakin G. F. Biometry. Vyschaya Shkola. 1990. 352 p.
53. Rena G., Hardie D. G., Pearson E. R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60. P. 1577–1585. DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z
54. Mortezaee K., Shabeeb D., Musa A. E., Najafi M., Farhood B. Metformin as a Radiation Modifier; Implications to Normal Tissue Protection and Tumor Sensitization. *Current Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 14. P. 41–53. DOI: https://doi.org/10.2174/1574884713666181025141559

48. Jaune E, Rocchi S. Metformin: Focus on Melanoma. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:472. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00472
49. Product Information Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (H8889). (In English). URL: https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/2/h8889pis.pdf
50. Riccardi C, Nicoletti I. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Nature protocols*. 2006;1(3):1458–61. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/nprot.2006.238
51. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods in enzymology*. 1994;233:380–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0076-6879(94)33044-1
52. Lakin GF. Biometry. Vyschaya Shkola. 1990;352. (In English).
53. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60:1577–85. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z
54. Mortezaee K, Shabeeb D, Musa AE, Najafi M, Farhood B. Metformin as a Radiation Modifier; Implications to Normal Tissue Protection and Tumor Sensitization. *Current Clinical Pharmacology*. 2019;14:41–53. (In English). DOI: https://doi.org/10.2174/1574884713666181025141559

Перспективи подальших досліджень

Висновки, представлені в статті, не є остаточними і потребують подальшого дослідження. Необхідно продовжити подальше вивчення та аналіз віддалених результатів ефективності і токсичності розроблених методик променевого лікування хворих на вторинний рак вагіни, та після обробки отриманих даних дослідження пізніх місцевих токсичних проявів хіміопроменевої терапії з боку критичних органів, можна внести корекцію у стандарти лікування хворих на вторинні ураження вагіни на теренах України.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України

Prospects for future research

The conclusions presented in the paper are not final and need further research. It is essential to continue further study and analysis of the long-term results of efficacy and toxicity of the developed radiotherapy techniques in the secondary vaginal cancer patients. Upon processing the obtained research data regarding the late local toxic manifestations in critical organs as a result of chemoradiation therapy it will become possible to make adjustments to the standards of treatment of patients with secondary vaginal lesions in Ukraine.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

The study is financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Іванкова Валентина Степанівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;

e-mail: valentina_ivankova@ukr.net

моб.: +38 (050) 958-33-43.

Внесок автора: *загальне керівництво проведенням клінічних досліджень, розробка концепції клінічного розділу дослідження, написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ivankova Valentina Stepanivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Radiation Oncology Research Department, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;

e-mail: valentina_ivankova@ukr.net

ph: +38 (050) 958-33-43

Author's contribution: *general management of clinical research, development of the study clinical section concept, writing the manuscript.*

Михайленко Віктор Михайлович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біологічних ефектів іонізуючого і неіонізуючого випромінювання Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України; вул. Васильківська, буд. 45, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: mvmik@yahoo.com
моб.: +38 (050) 206-48-41.

Внесок автора: *виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих даних, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.*

Дьоміна Емілія Анатоліївна – доктор біологічних наук, професор, завідувачка відділу біологічних ефектів іонізуючого і неіонізуючого випромінювання Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України; вул. Васильківська, буд. 45, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: edjomina@ukr.net
моб.: +38 (067) 402-55-78.

Внесок автора: *корегування радіобіологічного розділу виконаної роботи, аналіз та інтерпретація отриманих результатів.*

Хруленко Тетяна Валеріївна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: khrulenko@ukr.net
моб.: +38 (050) 551-31-23.

Внесок автора*: корегування клінічного розділу виконаної роботи, набір пацієнтів за темою роботи, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту статті.*

Барановська Лідія Михайлівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: lidabaranovska@ukr.net
моб.: +38 (099) 904-01-73.

Внесок автора: *статистичне опрацювання клінічного розділу виконаної роботи, написання тексту статті, підбір літературніих джерел*

Гринченко Ольга Олександрівна – провідний інженер відділу біологічних ефектів іонізуючого і неіонізуючого випромінювання Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України; вул. Васильківська, буд. 45, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: griniolia@gmail.com
моб.: +38 (093) 504-02-14.

Внесок автора: *опромінення зразків крові, аналіз даних літератури стосовно препарату метформін.*

Mikhailenko Victor Mikhailovich – PhD, Senior Researcher, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine; 45, Vasylkivska Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: mvmik@yahoo.com
ph: +38 (050) 206-48-41

Author's contribution: *conducting experimental research, statistical processing of the obtained data, analysis of the obtained results, writing the manuscript.*

Domina Emiliia Anatoliivna – Doctor of Biological Science, Professor, Head of Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine; 45, Vasylkivska str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: edjomina@ukr.net
ph: +38 (067) 402-55-78

Author's contribution: *adjustment of radiobiological section of the study, analysis and interpretation of the obtained results.*

Khrulenko Tetyana Valeriivna – Candidate of Medical Science, Radiation Therapist, Clinical Radiooncology Department with Brachytherapy Ward, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: khrulenko@ukr.net
ph: +38 (050) 551-31-23.

Author's contribution: *adjustment of clinical section of the research, recruitment of the thematic patients, analysis and interpretation of the results, writing the manuscript.*

Baranovska Lidiia Myhailivna – Candidate of Medical Science, Senior Research Associate, Head of Clinical Radiooncology Department with Brachytherapy Ward, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: lidabaranovska@ukr.net
ph: +38 (099) 904-01-73

Author's contribution: *statistical data processing within the clinical section of research, writing the manuscript, selection of literary sources.*

Hrinchenko Olha Oleksandrivna – Senior Engineer, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine; 45, Vasylkivska Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: griniolia@gmail.com
ph: +38 (093) 504-02-14.

Author's contribution: irradiation of blood samples, analysis of literature data on the drug metformin, participation in biochemical studies.

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.52-61
УДК: 616-089:006

Застосування електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією

Крутько Є. М., ORCID: 0000-0002-7291-5520, e-mail: ekrutko00@gmail.com
Пилипенко С. О., ORCID: 0000-0002-9898-8699, e-mail: doctorpilipenco@gmail.com
Павлюченко О. С., ORCID: 0000-0003-2885-9805, e-mail: 0978131551a@gmail.com
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Electrochemical detoxification in cancer patients after multiorgan surgery with severe endogenous intoxication

Krutko Y. M., ORCID: 0000-0002-7291-5520, e-mail: ekrutko00@gmail.com
Pylypenko S. O., ORCID: 0000-0002-9898-8699, e-mail: doctorpilipenco@gmail.com
Pavliuchenko O. S., ORCID: 0000-0003-2885-9805, e-mail: 0978131551a@gmail.com
State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:
ентеральна недостатність, інтенсивна терапія, розширені та комбіновані операції, синдром ендогенної інтоксикації, онкохворі.

Для цитування:
Крутько Є. М., Пилипенко С. О., Павлюченко О. С. Застосування електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. XXIX. № 2. С. 52–61. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.52-61

Для кореспонденції:
Павлюченко Олексій Сергійович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: 0978131551a@gmail.com

© Крутько Є. М., Пилипенко С. О., Павлюченко О.С., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Синдром ентеральної недостатності супроводжує розвиток багатьох гострих захворювань органів черевної порожнини. Згідно зі статистичними даними, у результаті розширених та мультиорганних оперативних утручань в онкохірургії за 2019–2020 рр., ентеральна недостатність стала ускладненням у 39 % усіх випадків, незалежно від анатомо-фізіологічної ділянки, а ускладнення у вигляді синдрому ендогенної інтоксикації – у 68% випадків.

Мета роботи – вивчити ефективність лікування синдрому ентеральної недостатності на тлі вираженої ендогенної інтоксикації в онкологічних хворих після мультиорганних операцій з використанням непрямої електрохімічної детоксикації за допомогою розчину гіпохлориту натрію.

Матеріали і методи. Було обстежено 71 пацієнта з онкопатологією, яким виконані мультиорганні оперативні втручання на різних анатомо-фізіологічних ділянках. Хворі були розподілені на дві групи: основна група (n=36), в якій проводилась непряма електрохімічна детоксикація за допомогою розчину гіпохлориту натрію у концентрації 0,06 %, група порівняння (n=35) – проведено лікування за стандартними схемами. Групи були зіставні за віком та анатомо-фізіологічними ділянками, які оперувались (оперативне втручання проведено на органах грудної клітки і середостінні та на органах черевної порожнини).

Результати та їх обговорення. Для лікування хворих з ентеральною недостатністю використовували методику електрохімічної детоксикації за допомогою гіпохлориту натрію, що знижує показники, які відображають токсичність крові та ступінь інтоксикації. Про це свідчило зниження концентрації білірубіну на 23,1%, сечовини на 91,6%, креатиніну на 99,4%, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) на 47,2% та прокальцитоніну на 68,2%. При застосуванні цього методу вже на першу добу вдалося отримати детоксикаційний ефект.

Висновки. За результатами комплексного дослідження онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією показана доцільність включення натрію гіпохлориту в комплексну післяопераційну терапію при синдромі ентеральної недостатності. Доведено, що використання інфузій 0,06% розчину NaClO проявляє детоксикаційний ефект: достовірно знижує підвищені концентрації білірубіну, креатиніну, сечовини, ЛІІ, покращує реологічні властивості крові. Виявлено, що використання натрію гіпохлориту при пригніченні механізмів антиоксидантного захисту, приводить до активації окиснювальних процесів.

Показано, що включення натрію гіпохлориту в комплексну післяопераційну терапію при синдромі ентеральної недостатності вже з першої доби має високу ефективність.

Key words:
enteral insufficiency, intensive care, extended and combined operations, endogenous intoxication syndrome, cancer patients.

For citation:
Krutko YM, Pylypenko SO, Pavliuchenko OS. Electrochemical detoxification in cancer patients after multiorgan surgery with severe endogenous intoxication. *Ukranian journal of radiology and oncology*. 2021. Т. 29. № 2. P. 52–61. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.52-61

For correspondence:
Pavliuchenko Oleksii Serhiiovych
State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine";
82, Pushkinskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: 0978131551a@gmail.com

© Krutko Y. M., Pylypenko S. O., Pavliuchenko O. S., 2021

ABSTRACT

Background. Enteral insufficiency syndrome accompanies the development of many acute diseases of the abdominal cavity. According to the statistics, advanced and multi-organ surgical intervention in oncosurgery within the period from 2019 to 2020 resulted in enteral insufficiency being a complication in 39% of all cases, regardless of anatomical and physiological area, while complications in the form of endogenous intoxication syndrome made up 68% of cases.

Purpose – studying the effectiveness of treatment of enteral insufficiency syndrome in cancer patients after multiorgan surgery with severe endogenous intoxication by means of indirect electrochemical detoxification with sodium hypochlorite solution.

Materials and methods. The study involved 71 cancer patients who underwent multi-organ surgery on different anatomical and physiological areas. The patients were divided into 2 groups: treatment group (n=36) provided with indirect electrochemical detoxification by means of sodium hypochlorite solution at a concentration of 0.06%, comparison group (n=35) undergoing treatment according to standard schemes. The groups were comparable in age and anatomical and physiological areas that were operated on (surgery was performed on the chest and mediastinum as well as abdominal organs).

Results. The method of electrochemical detoxification with sodium hypochlorite reducing the indicators that reflect blood toxicity and intoxication level was used for treating patients with enteral insufficiency. This was evidenced by decreased concentration of bilirubin by 23.1%, urea by 91.6%, creatinine by 99.4%, LII (leukocytal intoxication index) by 47.2% and procalcitonin by 68.2%. Being applied this method has made it possible to achieve a detoxifying effect early on day one.

Conclusions. The findings of complete physical examination of cancer patients after multiorgan surgery with severe endogenous intoxication have shown a practical significance of sodium hypochlorite being included in comprehensive post-surgery treatment in enteral insufficiency syndrome cases.
Infusions of 0.06% NaClO solution within 24 hours have been proved to provide a detoxifying effect: they significantly reduce elevated concentrations of bilirubin, creatinine, urea, LII and improve blood rheology.
Administering sodium hypochlorite in the suppre-ssion of antioxidant defense mechanisms leads to the activation of oxidative processes.
Including sodium hypochlorite in comprehensive post-surgery treatment in enteric insufficiency syndrome has shown a high efficiency.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 15.02.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 17.02.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити нові технології метаболічної терапії з урахуванням епігенетичних порушень у хворих на рак шлунково-кишкового тракту». Номер державної реєстрації: 0118U003209, шифр теми: НАМН.03.18, прикладна,

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine" which is "To develop new technologies of metabolic therapy based on epigenetic characteristics of tumors in patients with cancer of the gastrointestinal tract". State registration number: 0118U003209, research project code: NAMS (Ukraine).03.18, applied, period for performance:

термін виконання: 2018–2020 рр., керівник – директор інституту, доктор медичних наук, професор Красносельський М. В.

ВСТУП

Синдром ентеральної недостатності (СЕН) є ключовим фактором виникнення ендогенної інтоксикації та поліорганної недостатності [1 – 3]. У деяких випадках ентеральна недостатність стає одним із основних патогенетичних факторів, які загрожують життю пацієнта [4, 5]. Отже, розуміння механізмів розвитку ентеральної недостатності (ЕН) важливе для високоефективного лікування всіх захворювань, що супроводжуються розвитком такого явища. Клінічна онкологічна практика останнім часом активно розвивається у напрямку поліпшення якості життя хворих на фоні протипухлинного лікування та після його завершення. Велика низка клініко-морфологічних форм злоякісних новоутворень відрізняється досить істотно вираженими явищами ендогенної інтоксикації за рахунок посилення процесів катаболізму та накопичення токсичних продуктів обміну. Якість життя пацієнтів з онкопатологією помітно погіршується [7].

Останнім часом відмічається збільшення кількості розширених та мультиорганних оперативних утручань в онкохірургії. Згідно зі статистичними даними, оперативні втручання на органах грудної клітки у 2018– 2019 рр. складали 47 %, на черевній порожнині – 51 %. Незалежно від локалізації оперативного втручання на різних анатомо-фізіологічних ділянках ентеральна недостатність проявляється в 39 % усіх оперативних утручань. Летальність при ентеральній недостатності складає приблизно 46 %, ускладнення у вигляді синдрому поліорганної недостатності (СПОН) – 78 % випадків. Компенсована та субкомпенсована ЕН у післяопераційному періоді зустрічається в 95 % випадків. Виявлення синдрому ентеральної недостатності у хворих, яких оперували на органах грудної клітки та середостінні, пояснюється порушенням кровообігу під час операції та гіпоксією, а при операціях на органах черевної порожнини (ОЧП), в більшості випадків, обумовлено транслокацією бактеріальної флори, що спричиняє виникнення синдрому ентеральної недостатності.

Завдяки розвитку еферентної терапії та реаніматології з’явилися можливості коригувального впливу на ту чи іншу ланку детоксикації організму. Дослідження останніх років орієнтувалися на підвищення ефективності детоксикації за допомогою методів екстракорпоральної гемо-, плазмо- і лімфокорекції. Однак у клініці не відзначається істотного підвищення ефекту від проведених заходів, що певною мірою обумовлює пошук нових ефективних методів, спрямованих на зниження ендотоксикозу і відновлення природної імунореактивності організму [8]. Тому все більше привертає увагу метод електрохімічного окиснення біологічно активних речовин, заснований на біохімічних процесах і закономірностях, які відбуваються в живій природі. В арсеналі засобів і методів еферентної терапії великого поширення набув метод непрямої

2018–2020, led by Director of the Institute, Doctor of Medical Science, Professor M.V. Krasnoselskyi.

INTRODUCTION

Enteral insufficiency syndrome (EIS) is a crucial factor in occurring endogenous intoxication and multiorgan failure [1–3]. In some cases, enteral insufficiency becomes one of the key pathogenetic factors threatening the life of a patient [4, 5]. Thus, understanding the mechanisms of enteral insufficiency is essential in order to provide highly effective treatment of all diseases accompanying the development of this phenomenon. In recent years, clinical oncological practice has been actively developing in the direction of improving the quality of life of patients associated with antitumor treatment and after its completion. A great number of clinical and morphological forms of malignancies differ substantially by obvious endogenous intoxication. Due to intensifying the catabolic processes and accumulating toxic metabolic products, the quality of life of cancer patients significantly deteriorates [7].

Up to date, the number of advanced and multi-organ surgical interventions in oncosurgery is increasing. According to the statistics, surgeries involving the chest in 2018–2019 made up 47%, the abdomen – 51%. Regardless of the location of surgery on different anatomical and physiological areas, enteral insufficiency manifests itself in 39% of all surgeries. Mortality from enteral insufficiency is approximately 46%, complications in the form of multiple-organ-failure syndrome (MOFS) – 78% of cases. Compensated EI in the postoperative period occurs in 95%.

Detecting enteral insufficiency syndrome in patients operated on the chest and mediastinum stems from circulatory disorders during surgery and hypoxia, while in surgeries on the abdominal organs (AO), in most cases, it is due to translocation of bacteria resulting in enteral insufficiency.

As efferent therapy and resuscitation develop, there are opportunities for corrective influence on one or another body detoxification component. Studies in recent years have been focused on improving the effectiveness of detoxification using extracorporeal hemo-, plasma and lymphocorrection methods. However, in clinical presentation, there is no significant increase in the effect of the measures, which to some extent leads to the search for new effective methods aimed at reducing endotoxicosis and restoring the body’s natural immunoreactivity [8]. Therefore, in recent years, more and more attention is drawn to electrochemical oxidation of biologically active substances, based on biochemical processes and patterns occurring in wildlife. Recently, among the tools and methods of efferent therapy, the method of indirect electrochemical detoxification, carried out by means of sodium hypochlorite solution, has become widespread. The main idea of the method is that oxidation by active oxygen underlies the vast majority of the body’s vital processes associated with excretion of toxic components of exogenous or endogenous origin. Sodium hypochlorite has an oxidizing potential almost completely similar

електрохімічної детоксикації, здійснюваний за допомогою розчину гіпохлориту натрію. Ідея методу полягає в тому, що окиснення за допомогою активного кисню лежить в основі абсолютної більшості процесів життєдіяльності організму, пов'язаних з виведенням токсичних компонентів екзогенного або ендогенного походження. Гіпохлорит натрію має окиснювальний потенціал, практично повністю аналогічний потенціалу кисню, що дозволяє досягти стимулювання природних механізмів детоксикації та моделювати, певною мірою, детоксикаційну функцію печінки. Основою для його застосування є здатність трансформувати токсичні метаболіти, аналогічно процесу монооксигеназного окиснення в печінці на цитохромі Р-450, з перетворюванням гідрофобних токсичних продуктів на гідрофільні та наступним виведенням останніх з організму. Виходячи з механізму дії, сфера застосування гіпохлориту натрію в медицині достатньо широка та охоплює практично всі критичні стани, пов'язані з гострими і хронічними токсикозами різного походження.

Метод інфузійного введення розчинів гіпохлориту натрію вельми перспективний при лікуванні екзо- і ендотоксикозу. Зокрема, розчини NaClO здійснюють пряму і непряму антиагрегаційну дію на тромбоцити, інгібують агрегацію лейкоцитів, посилюють пероксидазне окиснення в нейтрофілах.

До теперішнього часу для корекції СЕІ в клініку впроваджено безліч методів екстракорпоральної детоксикації, заснованих на виведенні ендогенних токсинів (ЕТ) шляхом очищення плазми крові, лімфи та інших середовищ організму як безпосередньо, так і опосередковано. Однак ці методи здебільшого представляють способи, які не забезпечують комплексного впливу на ЕТ. Найбільшу сумарну детоксикаційну властивість мають плазмоферез, гемодіаліз, гемофільтрація, гемосорбція, лімфосорбція. Найкращу детоксикаційну дію надають плазмоферез і еритроцитоферез, а імунокоригувальну – плазмоферез та лейкоцитоферез [9, 10]. Проте реалізація даних процедур супроводжується порушенням електролітного балансу і гормонального профілю крові, травмою формених елементів крові, порушенням згортання крові, необхідністю катетеризації двох центральних вен і/або грудного лімфатичного протоку, втратою з фільтратом на сорбенті амінокислот, білків, лімфоцитів і тромбоцитів, лімфореї, можливість розвитку лімфатичних свищів, або порушенням лімфообігу після видалення дренажу та ін.

Мета роботи – вивчити ефективність лікування синдрому ентеральної недостатності на тлі вираженої ендогенної інтоксикації в онкологічних хворих після мультиорганних операцій з використанням непрямої електрохімічної детоксикації за допомогою розчину гіпохлориту натрію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження, яке проводилось на базі відділення онкологічної хірургії та відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії (ВАІТ) Державної

to the oxygen potential, which makes it possible to achieve the goals of stimulating the natural mechanisms of detoxification and to simulate, to some extent, the detoxification function of the liver. The basis for its use is the ability to transform toxic metabolites, similar to the process of monooxygenase oxidation in the liver on cytochrome P-450, with translating the hydrophobic toxic products into hydrophilic and subsequent excretion of the latter ones from the body. Based on the mechanism of action, the scope of application of sodium hypochlorite in medicine is quite wide and it covers almost all critical conditions associated with acute and chronic toxicosis of various origins.

The method of infusion of sodium hypochlorite solutions is very promising in treatment of exo- and endotoxicosis. In particular, NaClO solutions have a direct and indirect antiaggregatory effect on platelets, inhibit leukocyte aggregation, enhance peroxidase oxidation in neutrophils.

Until the present, a great number of extracorporeal detoxification methods, based on the removal of endogenous toxins (ET) by purifying blood plasma, lymph and other media of the body, both directly and indirectly, have been introduced in the clinic to correct endogenous intoxication syndrome (EIS). However, mostly, these methods do not provide a comprehensive impact on ET. Plasmopheresis, hemodialysis, hemofiltration, hemosorption, and lymphosorption have the greatest total detoxifying properties. Plasmapheresis and erythrocytopheresis have the best detoxifying effect, while plasmapheresis and leukocytopheresis have the best immunocorrective effect [9, 10]. Still the implementation of these procedures is accompanied by electrolyte imbalance and blood hormonal profile disturbance, trauma of blood cells, impaired blood clotting, need for catheterization of two central veins and/or thoracic lymphatic duct, loss with filtrate on the sorbent amino acids, proteins, lymphocytes and platelets, lymphorrhea, development of lymphatic fistulas, or disturbance of lymph circulation after drainage removal, etc.

Purpose – studying the effectiveness of treatment of enteral insufficiency syndrome in cancer patients after multiorgan surgery with severe endogenous intoxication by means of indirect electrochemical detoxification with sodium hypochlorite solution.

MATERIALS AND METHODS

The study enrolled 71 cancer patients, aged 18 to 90 years (the average age of patients was 54.2 ± 2.8), who underwent treatment at the premises of Oncology

установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» в період 2019–2020 років, було включено 71 пацієнта віком 18–90 років (середній вік пацієнтів склав 54,2 ± 2,8 р.). Жінок було 40 (54,6 %), чоловіків – 31 (45,4 %). У дослідженій вибірці налічувалося 35 (48,9 %) хворих похилого віку, лікування яких в післяопераційному періоді було найбільш складним через закономірні біологічні, вікові зміни та супутні патології.

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Усі дослідження проводилися в атестованих підрозділах ДУ «ІМРО НАМН України»: лабораторія клінічної діагностики, свід. про атестацію № 01-0014/2019 від 05.02.2019 р., чинне до 08.02.2022 р.; клініка Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» пройшла акредитацію, акредитаційний сертифікат на вищу категорію № 014402, серія МЗ України, від 25.05.2019 р., чинний до 24.05.2022 р.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження було проведення їм мультиорганних операцій на органах грудної клітки і середостінні та на органах черевної порожнини, з розвитком синдрому ендогенної інтоксикації.

Критерії виключення з дослідження: вік менше 18 років, проведення операцій тільки на одній анатомо-морфологічній ділянці, небажання пацієнта брати участь у дослідженні; розвиток серцево-судинних ускладнень.

Залежно від схеми лікування хворі були розподілені на дві групи: основна група (n=36) – проводилась непряма електрохімічна детоксикація розчином гіпохлориту натрію у концентрації 0,06 %, група порівняння (n=35) – проводилась детоксикація за стандартною схемою.

Пацієнти основної групи та групи порівняння на початку дослідження були зіставні за віком, статтю, рівнем оперативного втручання. Дослідження проводили на трьох етапах: I етап – до інфузії NaClO, II етап – через 1 годину після інфузії NaClO, III етап – через 4–6 годин після інфузії NaClO.

Хворим основної групи проводилась непряма електрохімічна детоксикація (НЕХД) розчином гіпохлориту натрію у концентрації 0,06 % шляхом інтравенозної інфузії. Інфузію здійснювали в одну з центральних вен (підключичну, яремну, стегнову) через катетер зі швидкістю 50–70 крапель за 1 хв. Об'єм введеного розчину не перевищував 1/10 ОЦК за одну інфузію.

Досліджували показники, що відображають токсичність крові та ступінь інтоксикації при лікуванні

Surgery Department and Anesthesiology Department with Intensive Care Beds of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" within the period from 2019 to 2020. There were 40 women (54.6%) and 31 men (45.4%). The patient population under study included 35 (48.9%) elderly patients; the treatment provided for those patients in postsurgery period was the most challenging due to natural biological, age-related changes and comorbidities.

The study was carried out in accordance with the ethical standards of the WMA Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects (1964–2008), European Community Directive 86/609 regulating the use of human subjects in biomedical research, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No 690, dated 23.09.2009. The patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Committee on Bioethics of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Record No 1, dated 01.01.2021).

All studies were conducted at the certified divisions of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine": laboratory of clinical diagnosis with Certificate of Attestation No 01-0014/2019 dated February 5, 2019, valid until February 8, 2022; SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" certified Clinic, accreditation certificate for the highest category No 014402, series of the Ministry of Health of Ukraine, dated 25.05.2019, valid until 24.05.2022.

The entry criteria were multiorgan surgeries on the chest, mediastinum and abdominal organs as well as the development of endogenous intoxication syndrome.

Withdrawal criteria: younger than 18, surgeries on only one anatomical and morphological area, the patient's reluctance to participate in the study; development of cardiovascular complications.

Depending on the treatment regimen, patients were divided into 2 groups: treatment group (n=36) provided with indirect electrochemical detoxification by means of sodium hypochlorite solution at a concentration of 0.06%, comparison group (n=35) undergoing treatment according to standard schemes.

At the baseline, the groups were comparable in age, sex and th elevel of surgical intervention. The study was performed in three stages: Stage I – before NaClO infusion, Stage II – 1 hour after NaClO infusion, Stage III – 4–6 hours after NaClO infusion.

Patients in treatment group underwent indirect electrochemical detoxification with sodium hypochlorite solution at a concentration of 0.06% by intravenous infusion. The infusion was performed into one of the central veins (subclavian, jugular, femoral) through a catheter at a rate of 50–70 drops per 1 min. The volume of the injected solution did not exceed 1/10 CBL per infusion.

The indicators reflecting blood toxicity and intoxication degree in treatment of intoxication syndrome by means of indirect electrochemical detoxification were studied.

інтоксикаційного синдрому за допомогою непрямої електрохімічної детоксикації. В якості параметрів токсемії обирали специфічні показники, які характеризують види обміну та функції життєво важливих органів (кислотно-лужний баланс: pH, парціальний тиск вуглекислого газу в крові (P_{CO2}), парціальний тиск кисню в крові (P_{O2})), креатинін, сечовину, загальний білок, білірубін, глюкозу, осмолярність, час згортання крові, прокальцитонін та лейкоцитарний індекс інтоксикації). Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) розраховували за формулою Кальф-Каліфа [6]. Критеріям відміни лікування відповідали: нормалізація температури тіла, зниження індексу лейкоцитарної інтоксикації (за Я. Я. Кальф-Каліфом), нормалізація рівня прокальцитоніну, креатиніну, залишкового азоту, сечовини та інших досліджуваних показників. Критерії ефективності лікування оцінювали за ступенем тяжкості ендотоксикозу, використовуючи ті ж самі тести, що і для його діагностики.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях методів статистичного аналізу з використанням програмних продуктів STATISTICA 13.3 EN та Microsoft Excel 2016. Для опису і порівняння масивів даних використовували середнє арифметичне та його стандартну похибку (M ± m). Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників вважали значущими при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження спостерігали підвищення показників, що відображають токсичність крові: креатинін, сечовину, загальний білок, білірубін, глюкозу, осмолярність, час згортання крові, прокальцитонін та лейкоцитарний індекс інтоксикації. Встановлено, що в основній групі та групі порівняння показник ЛІІ на І етапі був зіставний та дорівнював 4,60 ± 0,10 та 4,80 ± 0,20 відповідно, що можна пояснити формуванням СЕН вже в перші години після операції.

З таблиці 1 видно, що на ІІ етапі (через годину після введення розчину гіпохлориту натрію у концентрації 0,06 %), спостерігалася нормалізація показників кислотно-лужної рівноваги (основна група), знижувалася концентрація глюкози на 17–18%, подовжувався час згортання крові на 40–60%, осмолярність крові знижувалася в середньому на 22–24 мосм/л. У групі порівняння достовірних змін не спостерігали (табл. 2). Застосування NaCIO з метою детоксикації в зазначеному обсязі і концентрації на ІІ етапі викликало гіпокоагуляцію. Розвиток гіпокоагуляції у першу годину (ІІ етап) після інфузії NaCIO свідчить про те, що він має властивості антикоагулянту прямої дії. Це неодмінно повинні мати на увазі клініцисти у зв'язку з небезпекою післяопераційної кровотечі.

Показники, що відображають токсичність крові та ступінь інтоксикації, найбільшою мірою змінювалися в основній групі на ІІІ етапі дослідження (через 4–6 годин після інфузії гіпохлориту). Про це свідчило достовірне (p<0,05) зниження концентрацій білірубіну з 36,50 ± 0,30 до 16,10 ± 0,35; сечовини з 103,00 ± 0,20

As toxemia parameters, specific indicators were chosen that characterize the types of metabolism and functions of vital organs (acid-base balance: pH, partial pressure of carbon dioxide in the blood (P_{CO2}), partial pressure of oxygen in the blood (P_{O2})), creatinine, urea, total protein, bilirubin, glucose, osmolarity, coagulation time, procalcitonin and leukocyte intoxication index). Leukocyte intoxication index (LII) was calculated according to Ya. Kalf-Kalif formula [6]. Treatment discontinuance criteria included normalization of body temperature, reduction of leukocyte intoxication index (according to Ya.Ya. Kalf-Kalif), normalization of procalcitonin creatinine, residual nitrogen, urea and other indicators under study. Criteria for the effectiveness of treatment were assessed by severity of endotoxicosis, using the same tests as for its diagnosis.

Statistical processing of the study findings was performed by means of accepted methods of statistical analysis in medical and biological studies using STATISTICA 13.3 EN and Microsoft Excel 2016. To describe and compare data sets, the arithmetic mean and its standard error (M ± m) were used. Accuracy of differences between mean values was considered to be significant at p <0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

Blood toxicity parameters were assessed: creatinine, urea, total protein, bilirubin, glucose, osmolarity, blood clotting time, procalcitonin and leukocyte intoxication index. At stage I of the study, all above parameters were increased in both groups. It was ascertained that in treatment group and comparison group, LII index at stage I was comparable and equal to 4.60 ± 0.10 and 4.80 ± 0.20, respectively, which could be explained by forming enteral insufficiency syndrome within the first hours after surgery.

Table 1 shows that at stage II (an hour after administering sodium hypochlorite solution, at concentration of 0.06%), improved acid-base balance (treatment group), decreased glucose concentration by 17–18%, prolonged blood clotting time by 40–60%, blood osmolarity decreased on average by 22–24 mosm/l are observed. In comparison group, no significant changes were observed (Table 2). Using NaCIO in order to detoxicate in the specified volume and concentration at stage II caused hypocoagulation. The development of hypocoagulation within the first hour (stage II) after NaCIO infusion indicates that it has direct anticoagulant properties. This should definitely be kept in mind by clinicians due to the risk of postoperative bleeding.

Indicators reflecting blood toxicity and intoxication degree mainly changed in treatment group at stage III of the study (4–6 hours after infusion of hypochlorite). This was evidenced by a significant (p <0.05) decrease in bilirubin concentrations from 36.50 ± 0.30 to 16.10 ± 0.35; urea from 103.00 ± 0.20 to 89.00 ± 0.20; total protein from 59.10 ± 0.30 to 50.60 ± 0.40 and creatine from 100.00 ± 0.01 to 0.045 ± 0.01 after administering NaCIO

Таблиця 1. Динаміка досліджуваних показників крові в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності на тлі ендотоксикозу в основній групі (n=36)
Table 1. Blood values being studied in cancer patients with enteral insufficiency syndrome associated endotoxicosis in treatment group (n=36) over time

Показник/Parameters	Stage I	Stage II	Stage III
pH	7,29 ± 0,02	7,45 ± 0,02	7,40 ± 0,02*
P_{CO2} (мм рт. ст.)/P_{CO2} (mmHg)	29,50 ± 0,10	33,60 ± 0,50	35,50 ± 0,50*
P_{O2} (мм рт. ст.)/P_{O2} (mmHg)	70,30 ± 0,40	75,00 ± 0,60*	78,00 ± 0,60
Глюкоза (ммоль/л)/Glucose (mmol /l)	6,6 ± 0,20	5,20 ± 0,15*	4,2 ± 0,5*
Загальний білок (г/л)/Total protein (g/l)	59,10 ± 0,30	58,60 ± 0,40	50,60 ± 0,40**
Креатинін (ммоль/л)/Creatinine (mmol /l)	100,00 ± 0,01	0,10 ± 0,02	0,045 ± 0,01**
Сечовина (ммоль/л)/Urea (mmol /l)	103,00 ± 0,20	90,00 ± 0,10	89,00± 0,20**
Білірубін (мколь/л)/Bilirubin (μol /l)	36,50 ± 0,30	21,70 ± 0,70	16,10 ± 0,35**
Осмолярність (мосм/л)/Osmolarity (mosm /l)	309,00 ± 1,20	283,00 ± 1,60*	286,00 ± 1,20**
Час згортання крові (хв)/Blood clotting time (min)	4,60 ± 0,50	10,50 ± 0,20*	9,50 ± 0,30**
ЛІІ (ум.од.)/LII (d.d.)	4,60 ± 0,10	3,90 ± 0,60	1,60 ± 0,20**
Прокальцитонін (нг/мл)/Procalcitonin (ng / ml)	5,60 ± 0,02	5,00 ± 0,03	4,30 ± 0,20**

Примітки:
* – різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 годину після інфузії NaClO (p <0,05);
** – різниця достовірна між показниками через 1 годину після інфузії та через 4–6 годин після інфузії NaClO (p<0,05).
Notes:
* – the difference is significant between the params before infusion and 1 hour after NaClO infusion (p <0.05);
** – the difference is significant between the params 1 hour after infusion and 4–6 hours after NaClO infusion (p <0.05).

до 89,00± 0,20; загального білка з 59,10 ± 0,30 до 50,60 ± 0,40 та креатиніну з 100,00 ± 0,01 до 0,045 ± 0,01 після введення NaCIO в основній групі (табл. 1). У групі порівняння змін концентрацій білірубіну, сечовини, загального білка та креатиніну на ІІІ етапі не спостерігали (табл. 2).

В основній групі на ІІІ етапі спостерігали достовірне зниження ЛІІ з 4,60 ± 0,10 до 1,60 ± 0,20 ум.од. У групі порівняння цей показник майже не змінювався. ЛІІ є одним з критеріїв функціонального стану лімфоцитарної системи, що вказує на співвідношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів, тобто взаємовідношення гуморальної та клітинної ланок імунної системи [9]. Одним з найбільш важливих та найпростіших, з точки зору визначення параметрів для оцінки інтоксикації, є індекс співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, який відображує співвідношення клітин неспецифічного та специфічного захисту організму [10].

Зміни в газовому складі венозної крові в основній групі свідчать про активізацію дихання з достовірним підвищенням рівня P_{O2} – з 73,30 ± 0,40 до 78,00 ± 0,60 мм рт.ст. венозної крові на ІІІ етапі. У групі порівняння зміни в газовому складі венозної крові практично були відсутні (табл. 2).

Очевидно, що застосування NaCIO з метою детоксикації в зазначеній концентрації в перші 4–6 год. викликає гіпокоагуляцію, гіпоглікемію та поліпшення реологічних властивостей крові.

Аналізуючи ефективність корекції метаболічних порушень, слід зазначити, що корекція метаболічного ацидозу здійснюється значно швидше (через 1 годину після інфузії гіпохлориту), ніж при використанні

in treatment group (Table 1). In comparison group, changes in the concentrations of bilirubin, urea, total protein and creatine at stage III were not observed (Table 2).

In treatment group, at stage III, a significant decrease in LII from 4.60 ± 0.10 to 1.60 ± 0.20 cu was observed. In comparison group, this figure remained almost unchanged. LII is one of the criteria of the functional state of the lymphocyte system indicating the ratio of lymphocytes to segmented neutrophils, i.e. the relationship between humoral and cellular parts of the immune system [9].

One of the most important and simplest indices, in terms of determining the parameters to evaluate intoxication, is the index of neutrophils/lymphocytes ratio, which reflects the ratio of cells of non-specific and specific defense of the body [10].

Changes in venous blood gas composition in treatment group suggest activating the respiration with a significantly increased p_{O2} level. i.e. from 73.30 ± 0.40 to 78.00 ± 0.60 mm Hg of venous blood at stage III. In comparison group, changes in venous blood gas composition were almost absent (Table 2).

Obviously, using NaCIO for detoxification in the specified concentration within the first 4-6 hours leads to hypocoagulation, hypoglycemia and improved rheological properties of blood.

Analyzing the effectiveness of correcting the metabolic disorders, it is worth pointing out that the correction of metabolic acidosis is much faster (1 hour after hypochlorite infusion) than when applying standard treatment regimens for enteral insufficiency associated with endotoxicosis (comparison group), ensuring plasma preservation, preservation of blood elements and blood pH normalization.

Таблиця 2. Динаміка досліджуваних показників крові в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності на тлі ендотоксикозу в групі порівняння (n=35)
Table 2. Blood values being studied in cancer patients with enteral insufficiency syndrome associated endotoxicosis in comparison group (n=35) over time

Показник/Parameters	Stage I	Stage II	Stage III
pH	7,30 ± 0,01	7,32 ± 0,02	7,34 ± 0,02
P_{CO2} (мм рт. ст.)/P_{CO2} (mmHg)	32,00 ± 0,20	32,60 ± 0,20	32,80 ± 0,15
P_{O2} (мм рт. ст.)/P_{O2} (mmHg)	71,10 ± 0,60	72,80 ± 0,50	73,90 ± 0,60
Глюкоза (ммоль/л)/Glucose (mmol / l)	6,10 ± 0,10	5,90 ± 0,20	6,10 ± 0,20
Загальний білок (г/л)/Total protein (g/l)	58,30 ± 0,30	57,9 ± 0,40	58,60 ± 0,40
Креатинін (ммоль/л)/Creatinin (mmol /l)	102,00 ± 0,02	101,00 ± 0,03	102,00 ± 0,03
Сечовина (ммоль/л)/Urea (mmol /l)	10,20 ± 0,40	9,90 ± 0,40	10,30 ± 0,40
Білірубін (мколь/л)/Bilirubin (μol /l)	24,60 ± 0,30	23,10 ± 0,40	24,80 ± 0,30
Осмолярність (мосм/л)/Osmolarity (mosm /l)	300,00 ± 3,00	290,00 ± 3,00	300,00 ± 4,00
Час згортання крові (хв)/Blood clotting time (min)	4,80 ± 0,30	4,90 ± 0,20	4,70 ± 0,30
ЛІІ (ум.од.)/LII (d.d.)	4,80 ± 0,20	4,90 ± 0,30	4,60 ± 0,30
Прокальцитонін (нг/мл)/Procalcitonin (ng / ml)	1,80 ± 0,02	1,90 ± 0,03	1,90 ± 0,02

стандартних схем лікування синдрому ентеральної недостатності на тлі ендотоксикозу (група порівняння), забезпечуючи при цьому плазмозбереженість, збереження формених елементів крові та нормалізацію pH крові.

Таким чином, аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що використання терапевтичної дози гіпохлориту натрію (0,06 %) сприяє гіпокоагуляції та поліпшенню реологічних властивостей крові, а також має виражений детоксикаційний ефект (достовірне зниження рівнів креатиніну, сечовини, загального білка, білірубіну, глюкози, прокальцитоніну та лейкоцитарного індексу інтоксикації), що ефективно коригує метаболічні порушення та викликає опосередковану імунокорекцію.

Подальше вивчення проблеми, пошук оптимальних концентрацій залежно від клінічного стану та лабораторних показників онкологічних хворих після мультиорганних оперативних втручань у післяопераційному періоді, розробка алгоритму використання є актуальною проблемою сучасної онкохірургії та інтенсивної терапії в цілому.

ВИСНОВКИ

1. За результатами комплексного дослідження онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією показана доцільність включення натрію гіпохлориту в комплексну післяопераційну терапію при синдромі ентеральної недостатності.

2. Доведено, що використання інфузій 0,06% розчину NaClO проявляє детоксикаційний ефект: достовірно знижує підвищені концентрації білірубіну, креатиніну, сечовини, ЛІІ, покращує реологічні властивості крові.

3. Виявлено, що використання натрію гіпохлориту при пригніченні механізмів антиоксидантного захисту, приводить до активації окиснювальних процесів.

Thus, analyzing the obtained data, it follows that administering a therapeutic dose of sodium hypochlorite (0.06%) enhances hypocoagulation and improves the rheological blood properties blood, as well as has a pronounced detoxifying effect (significant reduction in creatinine, urea, total protein, bilirubin, glucose, procalcitonin and leukocyte intoxication index) effectively correcting metabolic disorders and resulting in indirect immunocorrection.

Further studying the issue, search for effective concentrations depending on the clinical condition and laboratory parameters of cancer patients after multi-organ surgery in the postoperative period, the development of the algorithm of use are of high priority in modern oncosurgery and intensive care in general.

CONCLUSIONS

1. The findings of complete physical examination of cancer patients after multiorgan surgery with severe endogenous intoxication have shown a practical significance of sodium hypochlorite being included in comprehensive post-surgery treatment in enteral insufficiency syndrome cases.

2. Infusions of 0.06% NaClO solution within 24 hours have been proved to provide a detoxifying effect: they significantly reduce elevated concentrations of bilirubin, creatinine, urea, LII and improve blood rheology.

3. Administering sodium hypochlorite in the suppression of antioxidant defense mechanisms leads to the activation of oxidative processes.

4. Показано, що включення натрію гіпохлориту в комплексну післяопераційну терапію при синдромі ентеральної недостатності вже з першої доби має високу ефективність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Teloken P. E., Spilsbury K., Levitt M. et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery. *ANZ journal of surgery.* 2014. Vol. 15, № 2. P. 45–50. DOI: https://doi.org/10.1111/ans.12580
2. Schmid-Schonbein G. W. The Autodigestion Hypothesis for Shock and Multi-organ Failure. Annals of biomedical engineering. 2014. Vol. 42(2). P. 405–414. DOI: https://doi.org/10.1007/s10439-013-0891-6
3. Nesvaderani M., Eslick G. D., Cox M. R. Acute pancreatitis: update on management. T*he Medical journal of Australia.* 2015. Vol. 8, № 202. P. 420–423. DOI: https://doi.org/10.5694/mja14.01333
4. Mireille F. M., Korkic-Halilovic I., Marjan Bakker S. M., van der Ploeg T. Preoperative Nutrition Status and Postoperative Outcome in Elderly General Surgery Patients: A Systematic Review. *Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2013. Vol. 37. P. 37–43. DOI: https://doi.org/10.1177/0148607112445900
5. Топчиев М. А., Паршин Д. С., Мисриханов М. К. К вопросу о лечении синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015. № 6(155). С. 113–117.
6. Стец В. В., Панова А. Е., Шестопалов В. А., Зырянов С. Г., Половников М. Д., Любимов Н. Г. Эффективность энтерального введения фармаконутриентов в коррекции метаболических нарушений и разрешении синдрома кишечной недостаточности у больных, перенесших расширенные гастропанкреатодуоденальные резекции. *Эффективная фармакотерапия.* 2015. № 12. С. 30–35.
7. Соловьев И. А., Кабанов М. Ю., Луфт В. М., Колунов А. В., Лапицкий А. В., Алексеев В. В., Васильченко М. В. Современный подход к комплексной терапии послеоперационного пареза кишечника у хирургических больных. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2013. Т. 8, № 4. С. 42–44.
8. Дубякова Е. Ю. Коррекция энтеральной недостаточности как метод борьбы с эндотоксикозом при панкреонекрозе. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2015. Т. 5, № 12. 1797 с.
9. Волков Д. В., Тарасенко В. С., Красиков С. И., Шарапова Н. В., Чукина О. В., Корнилов С. А. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности у больных с кишечной непроходимостью. *Астраханский медицинский журнал*. 2013. № 1. С. 53–56.
10. Vaz Rodriguez J. A., Diaz E. A. Administration of enteral nutrition. Use of infusion pumps. *Revista de enfermería*. 2015. № 38(9). P. 23–28.

4. Including sodium hypochlorite in comprehensive post-surgery treatment in enteric insufficiency syndrome has shown a high efficiency.

REFERENCES

1. Teloken PE, Spilsbury K, Levitt M et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery. *ANZ journal of surgery*. 2014;15(2):45–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/ans.12580
2. Schmid-Schonbein GW. The Autodigestion Hypothesis for Shock and Multi-organ Failure. Annals of biomedical engineering. 2014;42(2):405–14. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10439-013-0891-6
3. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *The Medical journal of Australia.* 2015;8(202):420–3. (In English). DOI: https://doi.org/10.5694/mja14.01333
4. Mireille FM, Korkic-Halilovic I, Marjan Bakker SM, van der Ploeg T. Preoperative Nutrition Status and Postoperative Outcome in Elderly General Surgery Patients: A Systematic Review. *Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2013;37:37–43. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/0148607112445900
5. Topchiev MA, Parshin DS, Misrikhanov MK. On the treatment of intestinal insufficiency syndrome in patients with diffuse peritonitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2015;6(155):113–7. (In Russian).
6. Stets VV, Panova AE, Shestopalov VA, Zyryanov SG, Polovnikov MD, Lyubimov NG. The effectiveness of enteral administration of pharmaconutrients in the correction of metabolic disorders and resolution of intestinal insufficiency syndrome in patients who have undergone enlarged gastropancreatoduodenal resection. *Effective pharmacotherapy.* 2015;2:30–5. (In Russian).
7. Soloviev IA, Kabanov MYu, Luft VM, Kolunov AV, Lapitsky AV, Alekseev VV, Vasilchenko MV. Modern approach to complex therapy of postoperative intestinal paresis in surgical patients. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov.* 2013;8(4):42–4. (In Russian).
8. Dubyakova EYu. Correction of enteral insufficiency as a method to combat endotoxicosis in pancreatic necrosis. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2015;5(12):1797. (In Russian).
9. Volkov DV, Tarasenko VS, Krasikov SI, Sharapova NV, Chukina OV, Kornilov SA. Correction of the syndrome of enteric insufficiency in patients with intestinal obstruction. *Astrakhan Medical Journal.* 2013;1:53–6. (In Russian).
10. Vaz Rodriguez JA, Diaz EA. Administration of enteral nutrition. Use of infusion pumps. *Revista de enfermería*. 2015;38(9):23–8. (In English).

Перспективи подальших досліджень

Надалі є необхідним продовжити дослідження щодо вибору оптимальних доз гіпохлориту натрію та супровідної терапії, аналіз ранніх та пізніх ускладнень внаслідок НЕХД, а також проводити періодичний моніторинг міжнародних рекомендацій.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Further research in terms of selecting effective doses of sodium hypochlorite and concomitant therapy, analysis of early and late complications resulting from indirect electrochemical detoxification as well as periodic monitoring of international guidelines are essential.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Крутько Євген Миколайович – доктор медичних наук, завідувач відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: ekrutko00@gmail.com

моб.:+38 (067) 93-14-314.

Внесок автора: *корегування виконаної роботи та аналіз отриманих результатів*

Пилипенко Сергій Олександрович – кандидат медичних наук, лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: doctorpilipenco@gmail.com

моб.:+38 (099) 601-93-22.

Внесок автора: *статистична обробка даних.*

Павлюченко Олексій Сергійович – лікар-анестезіолог відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: 0978131551a@gmail.com,

моб.:+38 (066) 855-53-37.

Внесок автора: *статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Krutko Yevhen Mykolayovych – Doctor of Medical Science, Head of Anesthesiology Department with Intensive Care Beds of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 82, Pushkinskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: ekrutko00@gmail.com

ph: +38 (067) 93-14-314.

Author contributions: *adjusting the study and analysis of the obtained results.*

Pylypenko Serhiy Oleksandrovych – Candidate of Medical Science, Anesthesiologist at Anesthesiology Department with Intensive Care Beds of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 82, Pushkinskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: doctorpilipenco@gmail.com

ph: +38 (099) 601-93-22.

Author contributions: *statistical data processing.*

Pavliuchenko Oleksii Serhiiovych – Anesthesiologist at Anesthesiology Department with Intensive Care Beds of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 82, Pushkinskaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: 0978131551a@gmail.com

ph: +38 (066) 855-53-37.

Author contributions: *statistical processing of the received data, writing the article.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.62-75
УДК: 616.714.1

Оцінка клінічної інформативності методики розрахунку ефективного мозкового кровотоку за даними поліфазної сцинтиграфії з ^{99m}Tc-ГМПАО

Ніколов М. О.[1], ORCID: 0000-0001-8716-6254, e-mail nikolka_@ukr.net
Новікова Т. Г.[2, 3], ORCID: 0000-0002-8952-7049, e-mail novikova_tg@ukr.net
Макеєв С. С.[2, 3], ORCID: 0000-0001-9068-508X, e-mail usnm@ukr.net
[1]*Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна*
[2]*Державна установа «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна*
[3]*«Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика», Київ, Україна*

Assessment of informative value of effective cerebral blood flow calculation technique according to ^{99m}Tc-HMPAO polyphase scintigraphy data

Nikolov N. A.[1] ORCID: 0000-0001-8716-6254, e-mail nikolka_@ukr.net
Novikova T. H.[2,3] ORCID: 0000-0001-8916-3233, e-mail novikova_tg@ukr.net
Makeyev S. S.[2, 3] ORCID: 0000-0001-9068-508X, e-mail usnm@ukr.net
[1]*National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine*
[2]*State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*
[3]*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Ключові слова:
головний мозок, перфузія, мозковий кровотік, ^{99m}Tc-ГМПАО, хронічна ішемія мозку, фільтрація, суміщення зображень, постконтузійний синдром.

Для цитування:
Ніколов М. О., Новікова Т. Г., Макеєв С. С. Оцінка клінічної інформативності методики розрахунку ефективного мозкового кровотоку за даними поліфазної сцинтиграфії з ^{99m}Tc-ГМПАО. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 2. С. 62–75. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.62-75

Для кореспонденції:
Новікова Тетяна Григорівна
Державна установа «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», відділ ядерної медицини;
вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: novikova_tg@ukr.net

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Найбільш поширеним методом розрахунку об'ємного мозкового кровотоку (ОМК) за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) є метод N.A. Lassen. Згідно з ним ОМК у різних сегментах головного мозку оцінюється у порівнянні з кровотоком у мозочку, де він вважається сталим. Однак такий підхід не враховує те, що при деяких патологіях, зокрема, травмах або оклюзіях судин, ОМК мозочку теж змінюється. Тому була розроблена оригінальна методика розрахунку реґіонарного кровотоку мозку на основі поліфазної сцинтиграфії (СГ), що дає можливість більш коректно оцінювати ефективну перфузію головного мозку.

Мета роботи – оцінка клінічної інформативності розробленого методу розрахунку ефективного мозкового кровотоку за даними поліфазної сцинтиграфії ГМ з ^{99m}Tc-ГМПАО (гексаметилпропіленаміноксим).

Матеріали та методи. Аналізувались клінічні дані двох груп хворих: група А – пацієнти з ознаками хронічної ішемії мозку та Б – пацієнти в проміжному та віддаленому періодах з вибуховою легкою черепно-мозковою травмою (n=22). Пацієнти групи А були розподілені на дві підгрупи, залежно від наявності структурних та гемодинамічних змін у хребетних артеріях (ХА) за даними ультразвукової діагностики (УЗД) магістральних судин ГМ. І-А підгрупу (n=13) склали пацієнти, що мали структурні ураження у вертебробазилярному басейні, ІІ-А (n=27) – не мали відповідних ознак.

Всі пацієнти пройшли комплексне клінічне обстеження, що включало нейропсихологічне тестування, ультразвукову діагностику магістральних судин голови, магнітно-резонансну томографію, ОФЕКТ. Ефективний ОМК за даними ОФЕКТ розраховувався на основі оригінального методу ($ОМК_{SB}$). Отримані значення $ОМК_{SB}$ порівнювались з даними за методом N.A. Lassen ($ОМК_{Lassen}$) та з даними УЗД.

© *Ніколов М. О., Новікова Т. Г., Макеєв С.С., 2021*

Результати та їх обговорення. За даними сцинтиграфії ОМК пацієнтів І-А групи (з порушенням гемодинаміки у вертебробазилярному басейні), в середньому відрізняється від ІІ-А групи в 1,82±0,06 рази для $ОМК_{SB}$ і в 0,95±0,04 для $ОМК_{Lassen}$. Сумарний середній кровотік у сонних і хребетних артеріях для пацієнтів І-А групи склав 748,19±198,42 мл/хв, для пацієнтів ІІ-А групи – 1112,23±63,71 мл/хв. При порівнянні середніх значень показників гемодинаміки ГМ пацієнтів Б групи з даними для ІІ-А групи можна побачити, що $ОМК_{SB}$ був знижений в 1,33±0,25 рази, тоді як $ОМК_{Lassen}$ показав зниження перфузії в 1,03±0,14 рази (при сумарному середньому кровотоці по ХА та сонних артеріях за даними УЗД у хворих групи Б – 1760±580 мл/хв).

Висновки. Попередні клінічні дослідження використання розробленого методу розрахунку об'ємного мозкового кровотоку за даними сцинтиграфії з ^{99m}Tc-ГМПАО з відповідним програмним забезпеченням показали досить високу його чутливість в оцінці ОМК при патологічних змінах у головному мозку, зокрема, при оклюзії магістральних судин ГМ та при контузіях внаслідок бойової травми, тоді як метод N.A. Lassen був недостатньо інформативним. Результати регресійного аналізу між даними УЗД, ОФЕКТ та нейропсихологічного тестування показують чіткі лінійні кореляційні зв'язки, але які відрізняються, зокрема, й за знаком в залежності від діагнозу та ступеня патологічних змін.

Key words:
brain, perfusion, cerebral blood flow, ^{99m}Tc-HMPAO, cerebral ischemia, filtration, superposition of images, postconcussional syndrome.

For citation:
Nikolov NA, Novikova TH, Makeyev SS. Assessment of informative value of effective cerebral blood flow calculation technique according to ^{99m}Tc-HMPAO polyphase scintigraphy data. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021; 29(2):62–75. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.62-75

For correspondence:
Novikova Tetiana Hryhorivna
State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Department of Nuclear Medicine;
32, Platon Mayboroda Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: novikova_tg@ukr.net

© *Nikolov N. A., Novikova T. G., Makeyev S. S., 2021*

ABSTRACT

Background. According to single-photon emission computed tomography (SPECT) data, the most common technique to calculate volume cerebral blood flow (VCBF) is N.A. Lassen method. Following it, VCBF in different segments of the brain is assessed in comparison with blood flow in the cerebellum, where it is considered to be constant. However, this approach does not take into account that in some pathologies, in particular, injuries, occlusions of blood vessels, VCBF of the cerebellum also does change. Therefore, an original technique of calculating regional VCBF based on polyphase scintigraphy has been developed, which will make it possible to make a more accurate assessment of the effective perfusion of the brain.

Purpose – to evaluate the clinical informative value of the developed technique for calculating effective cerebral blood flow according to ^{99m}Tc-HMPAO (hexamethylpropyleneaminoxime) polyphase brain scintigraphy data.

Materials and methods. The study is focused on analyzing two groups of patients: Group A represented by patients with signs of chronic cerebral ischemia and Group B enrolling patients in the interim and long term of explosive minor brain injury (n=22). Group A patients were divided into two subgroups, depending on the presence of structural and hemodynamic changes in the vertebral arteries (VA) according to ultrasound (US) of the major vessels of the brain. I-A subgroup (n=13) was made up by those patients who had structural lesions of the vertebrobasilar basin; II-A (n=27) patients had no relevant signs.

All patients underwent a comprehensive clinical examination including neuropsychological testing, ultrasound of major vessels, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography (SPECT). Effective volume cerebral blood flow (VCBF), according to the SPECT data, was calculated based on the original technique ($VCBF_{SB}$). $VCBF_{SB}$ values were compared with the SPECT data using N.A. Lassen ($VCBF_{Lassen}$) method and the ultrasound data.

Results and discussion. Analysing the data of the groups of patients with hemodynamic impairment in the vertebro-basilar basin shows that, according to the scintigraphy of VCBF, I-A group patients differ from II-A group on average 1.82± 0.06 times the amount for CBF_{SB} and 0.95± 0.04 for CBF_{Lassen}. The total mean blood flow in the carotid and vertebral arteries of I-A group patients was 748.19±198.42 mL/min, II-A group patients – 1112.23±63.71 mL/min. Comparing the mean values of the hemodynamic parameters of the brain of Group B patients with the data of Group II-A

patients, $VCBF_{SB}$ was 1.33±0.25-fold decreased, while CBF_{Lassen} showed 1.03±0.14-fold decrease of perfusion (in total average blood flow of vertebral and carotid arteries according to US of Group B – 1760±580 ml/min). **Conclusions.** Preliminary clinical studies, using the developed technique for calculating volume cerebral blood flow according to ^{99m}Tc-HMPAO scintigraphy data with the corresponding software, showed a rather high sensitivity in assessing VCBF in case of pathological changes in the brain, especially, in occlusion of the major vessels of the brain and contusions resulting from battle trauma, whereas N.A. Lassen method was insufficiently informative. The regression analysis of US data, SPECT data and neuropsychological testing shows clear linear correlation relationships, but they do also differ in sign depending on the diagnosis and the degree of pathological changes.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 19.03.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 17.05.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» «Вивчити структурні і функціональні порушення центральної нервової системи в проміжному та віддаленому періодах бойової вибухової легкої черепно-мозкової травми». Номер державної реєстрації 0117U004278, шифр теми: В/І.К. 26.02.10.17, прикладна, термін виконання 2017–2019, керівник – академік НАМН України Педаченко Є. Г.

Relationship with academic programs, plans and themes

The study was performed within the scope of the planned research project "To study the structural and functional disorders of the central nervous system in the interim period and long term of battle explosive minor brain injury" at State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine". State Registration No 0117U004278, research project code: B/I.K. 26.02.10.17, applied, period for performance: 2017–2019, led by Academician of National Academy of Medical Sciences of Ukraine Pedachenko Yevhenii Heorhiiovych.

ВСТУП

Одним з основних завдань сцинтиграфії (СГ) головного мозку (ГМ) з ліпофільними радіофармпрепаратами (РФП) є дослідження ефективної церебральної перфузії. Найчастіше для якісної оцінки об'ємного мозкового кровотоку (ОМК) використовують метод N.A. Lassen [1, 2]. Основна ідея цього методу полягає в порівнянні радіоактивності в зоні інтересу (ЗІ) з радіоактивністю мозочка, де ОМК вважається постійною величиною – 55–65 мл/хв/100 г [3]. Однак, це значення може істотно змінюватися при патологічних порушеннях, особливо при судинній патології і травмі [4]. У зв'язку з цим нами був розроблений метод кількісної оцінки абсолютного ОМК [5, 6]. Термін «абсолютний» має на увазі розрахунок ОМК без застосування референтної зони з відомими показниками кровотоку, а також можливість вирахувати абсолютні його значення у мл/хв/100 г.

У результаті нашого клінічного досвіду використання розрахунку абсолютного ОМК і розробки відповідного програмного забезпечення була відзначена низка особливостей аналізу даних, що впливає на коректність результатів [5, 6]. Цим особливостям присвячена попередня публікація [7].

Мета роботи – оцінка клінічної інформативності розробленого методу розрахунку ефективного мозкового кровотоку за даними поліфазної СГ ГМ з ^{99m}Tc-гексаметилпропіленаміноксимом (^{99m}Tc-ГМПАО).

INTRODUCTION

One of the primary goals of scintigraphy of the brain via lipophilic radiopharmaceuticals is studying effective cerebral perfusion. Most frequently, in order to accurately assess the volume cerebral blood flow (VCBF), they use N.A. Lassen technique [1, 2]. The main idea of this method is to compare the radioactivity in the area of interest with the radioactivity of the cerebellum, where VCBF is considered to be a constant value – 55-65 ml/min/100 g [3]. However, this value can change significantly in case of pathological disorders [4], especially in vascular pathology and injury. In this regard, within the scope of the study, the method for quantifying the absolute VCBF was developed [5, 6]. The term "absolute" means calculating VCBF without applying a reference zone with known blood flow parameters, as well as the ability to calculate its absolute values in ml/min/100g.

Due to our clinical experience of calculating absolute VCBF [5, 6] along with development of appropriate software, a number of features of data analysis were noted, affecting the accuracy of the findings. The former paper [7] dealt with those peculiarities.

Purpose – to evaluate the clinical informative value of the developed technique for calculating effective cerebral blood flow according to ^{99m}Tc-HMPAO (hexamethylpropyleneaminoxime) polyphase brain scintigraphy data.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти. Клінічна інформативність методу розрахунку базувалась на аналізі даних двох груп хворих: група А – пацієнти з ознаками хронічної ішемії мозку та Б – пацієнти у проміжному та віддаленому періодах з вибуховою легкою черепно-мозковою травмою.

Пацієнти групи А були розподілені на дві підгрупи: І-А склали 13 пацієнтів, середнй вік 53,8 ± 13,5 років, жінок – 3 (23,1%) чоловіків – 10 (76,9%), що мали структурні ураження у вертебробазилярному басейні (ВББ) або гемодинамічно значущі аномалії за даними ультразвукової діагностики (УЗД) магістральних судин ГМ. У цих пацієнтів були виявлені стеноз хребтової артерії (ХА) (4), оклюзії ХА (4), а також гіпоплазії ХА, що супроводжувались ознаками гемодинамічного дефіциту (5). Підгрупу ІІ-А склали 27 пацієнтів без УЗД ознак оклюзивно-стенотичних уражень ХА; середній вік 50,1 ± 13,9 років, жінок – 16, чоловіків – 11.

Пацієнти групи Б – 20 чоловіків та 2 жінки віком 29–51 рік, з постконтузійним синдромом. Контузію ГМ хворі отримали при перебуванні тривалий час у зоні бойових дій за 0,5–2 роки до проведення даних досліджень.

Усі пацієнти пройшли комплексне клінічне обстеження, яке включало нейропсихологічне тестування, УЗД, магнітно-резонансну томографію (МРТ), та однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ).

УЗД проведене на діагностичних системах Sonoline G-50 (Siemens) и Aplio MX (Toshiba) за стандартною методикою [8]. Під час УЗ дослідження гемодинаміки ГМ оцінювався кровотік у сонних (СА) і хребетних (ХА) артеріях. Також вимірювалися кровотік у ХА на рівнях V2 і V4, діаметри судин, максимальні і середні швидкості кровотоку.

Сцинтиграфічні дослідження. Протокол збору СГ даних проходив у кілька етапів: радіометрія шприца з РФП до і після ін'єкції пацієнту (1 кадр за 6 с), непряма ангіографія ГМ і серця протягом 120 с (1 кадр за 1 с) та проведення ОФЕКТ.

Обстеження проводилося на гамма-камері «E. Cam» (Siemens). ОФЕКТ здійснювалася за стандартною методикою: 120 проекцій, матриця збору 128×128, активність ^{99m}Tc-ГМПАО= 740 МБк.

Загальна методика розрахунку ОМК. Метод ґрунтується на тому, що ГМ подано у вигляді проточної системи. Відповідно до цього, рідина з об'ємною швидкістю і розчиненим у ній препаратом з концентрацією *z* надходить в ємність об'ємом *V* з ідеальним миттєвим перемішуванням. Частина препарату захоплюється поверхнево активними елементами органа, інша виводиться з ємності. У цьому випадку система відповідних диференціальних рівнянь має вигляд [5, 6]:

$$\begin{cases} \dot{x} \equiv \dfrac{dx}{dt} = D\left(\left(1-1/\delta\right)e^{-k_{11}t} + 1/\delta\, e^{-k_{12}}\right) - Wx - k_3 x \\ \dot{y} \equiv \dfrac{dy}{dt} = k_3 x \end{cases}, \qquad (1)$$

де *x* – кількість вільної (незв'язаної) фракції ^{99m}Tc-ГМПАО в ГМ, *y* – кількість РФП, сорбованого

MATERIALS AND METHODS

Patients. The informative value of the calculation technique was based on analysing the data of two patient groups: Group A represented by patients with signs of chronic cerebral ischemia and Group B enrolling patients in the interim and long term of explosive minor brain injury. Group A patients were divided into two subgroups: I-A made up by 13 patients, 53.8 ± 13.5 (average age), of those, 3 female patients who had structural lesions of the vertebrobasilar basin or hemodynamically significant abnormalities according to ultrasound of the major vessels of the brain. Vertebral artery stenosis (4), vertebral artery occlusions as well as vertebral artery hypoplasia, accompanied by the signs of the hemodynamic deficit (5), were detected in those patients. Subgroup II-A was represented by 27 patients without US signs of occlusion-stenotic involvement of the vertebral arteries: 50.1 ± 13.9 (average age), female patients – 16, male ones – 11.

Group B patients included 20 men and 2 women aged 29 to 51 years with postconcussional syndrome. Patients received brain contusion while staying on the operation area for a long time, from 0.5 to 2 years before the studies.

All patients underwent a comprehensive clinical examination including neuropsychological testing, ultrasound, magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography (SPECT).

Ultrasound was performed on Sonoline G-50 (Siemens) and Aplio MX (Toshiba) diagnostic systems according to the standard methods [8]. During the ultrasound study of brain hemodynamics, the blood flow in the carotid arteries (CA) and vertebral arteries (VA) arteries was assessed. The blood flow in VA at levels V2 and V4, vessel diameters, maximum and average velocities were also measured.

Scintigraphic study. The scintigraphic data collection protocol was performed via several stages: radiometry of the syringe with radiopharmaceutical before and after injection to the patient (1 frame per 6s), indirect angiography of the brain and the heart for 120s (1 frame per 1s) and SPECT.

The examination was performed by means of E. Cam (Siemens) gamma camera. SPECT was carried out according to the standard methods: 120 projections, acquisition matrix 128 × 128, activity ^{99m}Tc-HMPAO = 740 MBq.

General technique of VCBF calculation. The method is based on the fact that the brain is presented in the form of a continuous-flow system system. Accordingly, the liquid with volumetric velocity and dissolved agent in it with concentration z enters the container with volume V with perfect instantaneous stirring. One part of the drug is captured by the surface active elements of the organ, another one is removed from the tank. In this case, the system of corresponding differential equations is as follows [5, 6]:

$$\begin{cases} \dot{x} \equiv \dfrac{dx}{dt} = D\left(\left(1-1/\delta\right)e^{-k_{11}t} + 1/\delta\, e^{-k_{12}}\right) - Wx - k_3 x \\ \dot{y} \equiv \dfrac{dy}{dt} = k_3 x \end{cases}, \qquad (1)$$

where *x* is the amount of free (unbound) fraction of ^{99m}Tc-HMPAO in the brain, y is the amount of radio-

структурами ГМ, k_3 – коефіцієнт швидкості захоплення РФП з крові тканинами мозку, $D = \upsilon z_0$ – максимальна швидкість притоку РФП у ГМ, z_0 – максимальна концентрація ^{99m}Tc-ГМПАО у крові, $\left((1-1/\delta)e^{-k_{11}t} + 1/\delta\, e^{-k_{12}}\right)$ – двохекспоненційне наближення форми кривої швидкості очищення крові від РФП, k_{11}, k_{12} – параметри двохекспоненційної моделі, $W = \upsilon/V$ – відношення швидкості припливу РФП у ГМ (υ) до ефективного об'єму розведення препарату в мозку (*V*). Аналітичне рішення системи (1) наведено в [5, 6].

Програмне забезпечення. Для автоматизації процесу обробки і аналізу СГ зображень ГМ у програмному середовищі Matlab 2016 було розроблено програмне забезпечення (ПЗ) з інтерфейсом користувача «ScintiBrain».

ПЗ «ScintiBrain» має можливість зчитувати дані з DICOM-файлів, проводити аналіз даних непрямої ангіографії і апроксимацію кінетики РФП математичною моделлю, реконструювати та стандартизувати дані ОФЕКТ і суміщати СГ зображення з МРТ/КТ, будувати двовимірні і тривимірні ЗІ, у тому числі на підставі комп'ютерного атласа ГМ і розраховувати ОМК. Надалі ОМК, розрахований на основі цієї методики та ПЗ, будемо позначати $ОМК_{SB}$.

Побудова зон інтересу. Для ідентифікації параметрів моделі (1) необхідно за даними непрямої ангіографії отримати дві криві «активність – час» у проекції ГМ і ділянці, що характеризує кліренс крові від РФП. Зазвичай в якості останньої вибирається проекція серця чи інші магістральні судини, наприклад стовбур легеневої артерії (рис. 1) [9]. У цьому випадку крива швидкості очищення крові від РФП зберігає двохекспоненційний характер і характеризується меншими високоамплітудними флуктуаціями. В якості початкового часу ангіографії t_{01} обирали точку максимуму на кривій кліренсу.

pharmaceutical sorbed by the brain structures, k_3 is the rate of capturing radiopharmaceutical from the blood by the brain tissues, $D = \upsilon z_0$ – maximum rate of radiopharmaceutical inflow into the brain tissues, z_0 – maximum concentration of ^{99m}Tc-HMPAO in blood, $\left((1-1/\delta)e^{-k_{11}t} + 1/\delta\, e^{-k_{12}}\right)$ – two-exponential approximation of the curve of blood purification rate from radiopharmaceutical, k_{11}, k_{12} – parameters of two-exponential model, $W = \upsilon/V$ – ratio of radiopharmaceutical inflow rate in the brain (υ) to effective dilution volume of drug in the brain (*V*). The analytical solution of system (1) is provided in [5, 6].

Software. To automate the process of processing and analysis of scintigraphic images of the brain, software with "ScintiBrain" user interface was developed in the software environment Matlab 2016.

ScintiBrain software is capable of reading data from DICOM-files, to analyze indirect angiography data and approximation of radiopharmaceutical kinetics with a mathematical model, to reconstruct and standardize SPECT data and to combine scintigraphic images with MRI/CT, to build two-dimensional and three-dimensional area of interest (AI), including computer atlas of the brain and calculate VCBF. Hereinafter, VCBF calculated on the basis of this methodology and the software will be referred to as $VCBF_{SB}$.

Building areas of interest. To identify the parameters of model (1), according to indirect angiography, it is necessary to obtain two curves "activity-time" in the projection of the brain and the area characterizing the blood clearance from radiopharmaceutical. Generally, as the latter one, the projection of heart or other major vessels, for example, the pulmonary artery trunk, is chosen (Fig. 1) [9]. In this case, the curve of the rate of purification of blood from radiopharmaceutical retains a two-exponential nature and is characterized by smaller high-amplitude fluctuations. As the initial time of angiography t01, the point of maximum on the clearance curve was chosen.

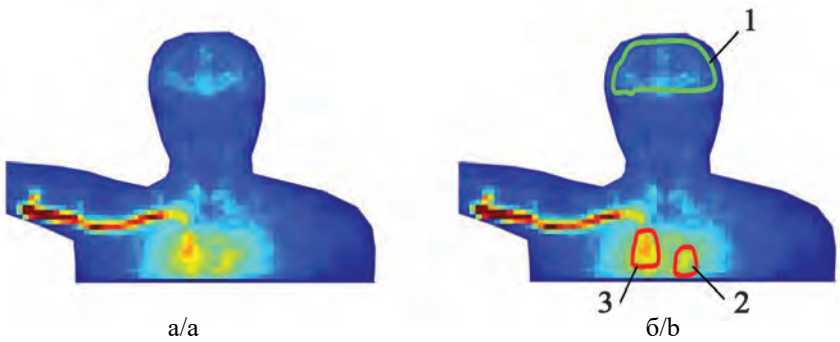


Рис. 1. Побудова ЗІ на зображеннях ангіографічної фази: а – вихідне сумарне зображення (сума – 120 кадрів); б – ЗІ: 1 – «ГМ»; 2 – «Серце»; 3 – «Кардіальна» зона – стовбур легеневої артерії

Fig. 1. Building AI on angiographic phase images: a – the original total image (120 frames); b – AI: 1 – "Brain"; 2 – "Heart"; 3 – "Cardiac" zone – the trunk of the pulmonary artery

Для автоматизації процесу побудови 3D ЗІ ГМ за даними ОФЕКТ розроблено атлас, що накладається на ОФЕКТ-зображення пацієнта.

Реалізований ОФЕКТ-атлас містив такі ЗІ: Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus occipitalis, Insula, Lobus

To automate the process of building 3D AI of the brain, according to SPECT, an atlas was developed, which was superimposed on the SPECT image of the patient.

The implemented SPECT atlas contained the following AI: Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus occipitalis,

insularis,Lobustemporalis,Nucleus,Thalamus,Cerebellum, Pons, Hemisphere (півкуля ГМ, виключаючи мозочок).

Урахування тканинного фону. Для оцінки швидкості очищення крові від РФП по кардіальній кривій необхідно враховувати тканинний фон. Накопичення ^{99m}Tc-ГМПАО в кардіальній ділянці протягом перших хвилин дослідження моделювалося функцією

$$I_p = I_{p0}\left(1-\exp\left(k_p t'\right)\right),$$

де I_p – кількість РФП у кардіальній ділянці, I_{p0} – максимальна кількість препарату, що становить фонову активність РФП у кардіальній ділянці, k_p – параметр, t' – час, в якому за початок відліку вибирається момент максимальної кількості РФП у зоні інтересу кардіальної ділянки. I_{p0} вибирається на рівні 95% швидкості радіоактивного рахунку в кардіальній ділянці на 120 с.

Ідентифікація параметрів моделі. Ідентифікація параметрів моделі (1) проводилась в ПЗ «ScintiBrain» відповідно до [5–7]. Для мінімізації похибок апроксимації кривих непрямої сцинтиангіографії та подальшого розрахунку ОМК застосовувався метод Монте-Карло [6, 7].

Визначення ефективного об'єму розведення РФП у ГМ. У роботах [5, 6] було показано, що ефективний об'єм розведення РФП у ГМ визначається кількістю вокселів за даними ОФЕКТ, де швидкість радіоактивного рахунку перевищує певний поріг *L*. Даний поріг визначається емпірично знайденою функцією *L* = *f*(*W*):

$$L = 0,0493\ln\left(W\right)+0,9144,\quad R^2 = 0,62, \tag{2}$$

де *R* – коефіцієнт кореляції між функцією апроксимації та експериментальними даними.

Згладжування ОФЕКТ зображень. Рівень відсічення фону *L* для оцінки ефективного об'єму розведення РФП в ГМ відраховується від максимального накопичення препарату у вокселі на 3D ОФЕКТ зображенні. Однак, залежно від кількості препарату у ГМ, роздільної здатності СГ зображень, часу експозиції кадрів при проведенні досліджень на ОФЕКТ зображеннях виявляються різні артефакти і шуми. У свою чергу це призводить до необхідності фільтрації зображень.

Оптимальні параметри фільтрації σ_{f0}, n_{f0} 3D фільтра Гауса визначались за такими рівняннями:

$$\sigma_{f0} = -6,7D_{Q0.4}+0,2,\quad n_{f0} = 1,1\sigma_{f0}+2, \tag{3}$$

де σ_{f0}, n_{f0} – середньоквадратичне відхилення та порядок фільтра Гауса (у пікселях), $D_{Q0.4}$ – модуль швидкості зміни максимальної швидкості радіоактивного рахунку при згладжуванні ОФЕКТ фільтром Гауса з $\sigma_{f0} = 0,4$ та $n_{f0} > 3$. n_{f0} округляється до найближчого цілого значення 3, 5, 7 чи 9.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вибрані групи пацієнтів представляють інтерес через можливості порівняння даних УЗД і СГ (табл. 1).

Insula, Lobus insularis, Lobus temporalis, Nucleus, Thalamus, Cerebellum, Pons, Hemisphere (brain hemisphere, excluding the cerebellum).

Consideration of tissue background. To assess the rate of purification of blood from radiopharmaceutical on the cardiac curve, the tissue background should be taken into account. The accumulation of ^{99m}Tc-HMPAO in the cardiac area during the first minutes of the study was formed by the function

$$I_p = I_{p0}\left(1-\exp\left(k_p t'\right)\right),$$

where I_p is the amount of radiopharmaceutical in the cardiac area, I_{p0} is the maximum amount of drug that is the background activity of radiopharmaceutical in the cardiac area, k_p – is the parameter, t' – the time, at which the moment of the maximum amount of radiopharmaceutical in the area of interest of the cardiac area is selected as the starting point. I_{p0} is selected at the level of 95% of the rate of radioactive counting in the cardiac area for 120s.

Identification of model parameters. Identification of model parameters (1) was performed by means of "ScintiBrain" software in accordance with [5, 6, 7]. Monte Carlo method was used to minimize the approximation errors of the indirect scintiangiography curves and the subsequent calculation of VCBF [6, 7].

Assessment of the effective volume of radiopharmaceutical dilution in the brain. In [5, 6] it was shown that the effective volume of dilution of radiopharmaceutical in the brain is determined by the number of voxels according to SPECT, where the rate of radioactive counting exceeds a certain threshold *L*. This threshold is determined by the empirically found function *L* = *f*(*W*):

$$L = 0,0493\ln\left(W\right)+0,9144,\quad R^2 = 0,62, \tag{2}$$

whee *R* is the correlation coefficient between the approximation function and experimental data.

Smoothing SPECT images. The level of background cut-off *L* to assess the effective dilution of radiopharmaceutical in the brain is measured from the maximum accumulation of the drug in the voxel on 3D SPECT image. However, depending on the amount of drug in the brain, the separation power of scintigraphic images, the exposure time of the frames when conducting research on SPECT images, different artifacts and noises are detected. In its turn, this leads to the need to filter images.

The optimal filtering parameters σ_{f0}, n_{f0} of 3D Gaussian filter were assessed by the following equations:

$$\sigma_{f0} = -6,7D_{Q0.4}+0,2,\quad n_{f0} = 1,1\sigma_{f0}+2, \tag{3}$$

where σ_{f0}, n_{f0} is the standard deviation and the order of Gaussian filter (in pixels), $D_{Q0.4}$ – the velocity modulus of change of max rate of the radioactive count when smoothing SPECT with Gaussian filter with $\sigma_{f0} = 0,4$ and $n_{f0} > 3$. n_{f0} is rounded to the nearest integer 3 , 5, 7 or 9.

RESULTS AND DISCUSSION

The selected groups of patients are of interest due to t he possibility of comparing ultrasound and scintigraphic data (Table 1).

Таблиця 1. Показники кровотоку ГМ пацієнтів за даними УЗД та СГ
Table 1. Parameters (M) of blood flow of the brain in patients according to ultrasound

Показники гемодинаміки ГМ Hemodynamic params of the brain	I-A група, n=13 Group I-A, n=13	II-A група, n=27 Group II-A, n=27	Б група, n=22 Group B, n=22
FVI (мл/хв) FVI (ml/min)	892,0±131,6	1123,1±39,4	1760,74±579,45*
FVI_{CA} (мл/хв) FVI_{CA} (ml/min)	743,4±127,0	890,6±63,8	1444,16±526,69*
FVI_{CA} (мл/хв) (max/min)[1] FVI_{CA} (ml/min) (max/min)[1]	479,83±64,02 / 375,01±53,13	489,93±37,21 / 400,75±27,64	690,01±239,81* / 754,16±313,06
$A_{CA\ max/min}$, відн.од.[1] $A_{CA\ max/min,}$ relative units [1]	1,34±0,28*	1,20±0,03	0,97±0,23**
FVI_{XA} V2(мл/хв) FVI_{VA} V2(ml/min)	211,6±25,8*	287,2±17,2	287,80±127,63
FVI_{XA} V2(мл/хв) (max/min)[1] FVI_{VA} V2(ml/min) (max/min) [1]	187,43±15,99 / 61,44±11,97*	183,90±10,21 / 103,44±8,62	183,53±59,59/ 133,05±57,13
$A_{XA\ V2\ max/min}$, відн.од[1] $A_{XA\ V2\ max/min}$, relative units [1]	4,28±1,91*	1,53±0,08	1,28±0,12*,**
V4, см/с (max/min)[1, 2] V4, cm/s (max/min) [1, 2]	69,92±6,47 / 41,89±9,14	65,76±3,26 / 57,52±2,72	–
$V_{OCH\ A}$, см/с $V_{BASE\ A}$, cm/s	66,17±6,58	66,85±3,27	–
V_{CMA}, см/с (max/min) V_{MCA}, cm/s (max/min)	95,20±6,90 / 86,40±6,30	102,15±2,56 / 95,04±3,91	–
$ОМК_D$ ГМ, мл/хв/100г $VCBF_D$ brain, ml/min/100g	48,04±27,54	60,01±23,60	45,83±15,10*
$ОМК_D$ ГМ, мл/хв $VCBF_D$ ГМ, ml/min	529,64±112,67	621,10±261,01	530,37±196,78

Примітка: 1 – виключаючи значення швидкості кровотоку в судині, які прямують до 0; 2 – у всіх пацієнтів I-A групи швидкість кровотоку справа на рівні V4 була в середньому на 60% нижчою, ніж зліва, тоді як у пацієнтів II-A групи не спостерігається подібна характеристика асиметрії; * – статистично значима різниця порівняно з групою II-A за U-критерієм p<0,05; ** – статистично значима різниця порівняно з групою I-A за U-критерієм p<0,05.
Note: 1 – excluding the values of blood flow velocity in the vessel, ref to 0; 2 – in all patients of Group I-A, the blood flow rate on the right at the level of V4 was on average 60% lower than on the left, while in patients of Group II-A there was no characteristic of asymmetry like that; * – statistically significant difference compared with Group II-A by U-criterion p <0.05; ** – statistically significant difference compared with Group I-A by U-criterion p <0.05.

Слід зазначити, що переважна більшість статистичних показників характеризувалась асиметричним законом розподілення ймовірності, що наближувався до гамма-розподілу (p<0,1÷0,05). У зв'язку з цим, статистично значима різниця між групами порівнянь оцінювалась за непараметричним U-критерієм Манна–Уітні. Статистичний аналіз підгруп пацієнтів з порушенням гемодинаміки у вертебро-базилярному басейні показує, що за даними СГ ОМК пацієнтів I-A групи в середньому відрізняється від II-A групи у 1,82±0,06 рази для $ОМК_{SB}$ і 0,95±0,04 для $ОМК_{Lassen}$. Це свідчить, що $ОМК_{Lassen}$ не показує достовірної різниці між двома групами, хоча у першій групі пацієнтів загальний кровотік за даними УЗД істотно знижений (сумарний середній кровотік у CA і XA

It should be emphasized that most statistical indicators were characterized by an asymmetric probability distribution law that was close to the gamma distribution (p <0.1 ÷ 0.05). Therefore, a statistically significant difference between the comparison groups was assessed by the nonparametric Mann–Whitney U test. Statistical analysis of subgroups of patients with hemodynamic disturbances in the vertebro-basilar basin shows that according to scintigraphy, VCBF of I-A subgroup patients differ from II-A group on average 1.82± 0.06 times the amount for $VCBF_{SB}$ and 0.95± 0.04 for $VCBF_{Lassen}$. It points to the fact that $VCBF_{Lassen}$ does not show a significant difference between two groups, though in Group 1, the general blood flow, according to US, is substantially decreased (the total mean blood flow in the carotid and vertebral arteries of I-A group

для пацієнтів І-А групи склав 748,19±198,42 мл/хв, для пацієнтів ІІ-А групи – 1112,23±63,71 мл/хв). При порівнянні середніх значень показників гемодинаміки ГМ пацієнтів Б групи з даними ІІ-А групи можна побачити, що $ОМК_{SB}$ був знижений у 1,33±0,25 рази, тоді як $ОМК_{Lassen}$ показав зниження перфузії в 1,03± 0,14 рази (при сумарному середньому кровотоці по ХА та СА за даними УЗД у хворих групи Б – 1760±580 мл/хв). У 16 пацієнтів Б групи кровотік за даними УЗД був у межах норми, у інших 4 пацієнтів спостерігалася виражена асиметрія артеріального кровотоку, що супроводжувалось явними ділянками гіпоперфузії на ОФЕКТ, подібно до типових змін у групі І-А. Загальні показники гемодинаміки ГМ наведені в табл. 1, де FVI – сумарний кровотік у сонних (СА) і хребетних (ХА) артеріях, FVI_{CA} та FVI_{XA} – сумарний кровотік у сонних та хребетних (на V2) артеріях відповідно, A_{CA} та A_{XA} – асиметрія кровотоку в СА та ХА відповідно, $V_{OCH\ A}$ – лінійна швидкість кровотоку в a.basilaris ГМ, V_{CMA} – лінійна швидкість кровотоку в середній мозковій артерії.

У пацієнтів групи І-А спостерігалась чітка кореляція між кровотоком у ХА та СА (рис. 2), тоді як для пацієнтів ІІ-А групи достовірні регресійні залежності не були отримані. Це пов'язано з тим, що для І-А групи зменшення кровотоку через ХА сприяє пропорційному збільшенню кровотоку через СА. Для хворих групи Б відповідна регресійна крива мала вигляд: $y = 0{,}0908x + 185{,}44$, $R^2 = 0{,}35$ (R – коефіцієнт кореляції між виміряними даними та модельною прямою). Це свідчить про тенденцію одночасного збільшення кровотоку в СА та ХА.

patients was 748.19±198.42 mL/min, II-A group patients – 1112.23±63.71 mL/min). Comparing the mean values of the hemodynamic parameters of the brain of Group B patients with the data of Group II-A patients, $VCBF_{SB}$ was 1.33±0.25-fold decreased, while CBF_{Lassen} showed 1.03±0.14-fold decrease of perfusion (in total average blood flow of vertebral and carotid arteries according to US of Group B – 1760±580 ml/min). In 16 patients of Group B, the blood flow, according to ultrasound, was within normal range, in the other 4 patients there was a pronounced asymmetry of arterial blood flow, accompanied by obvious areas of hypoperfusion on SPECT, similar to typical changes in group I-A. The general params of hemodynamics of the brain are provided in Table. 1, where FVI is the total blood flow in the carotid arteries (CA) and vertebral arteries arteries, FVI_{CA} and FVI_{VA} are the total blood flow in the carotid and vertebral (on V2) arteries, respectively, A_{CA} and A_{VA} are the asymmetry of blood flow in the CA and VA, respectively, $V_{BASE\ A}$ – linear blood flow velocity in a.basilaris of the brain, V_{MCA} – linear blood flow velocity in the middle cerebral artery.

Group I-A patients showed a clear correlation between blood flow in VA and CA (Fig. 2), while for Group II-A patients, no significant regression dependencies were obtained. This is due to the fact that for Group I-A, the decrease in blood flow through VA contributes to a proportional increase in blood flow through CA. For patients of Group B, the corresponding regression curve had the form as follows: $y = 0.0908x + 185.44$, $R^2 = 0.35$ (R is the correlation coefficient between the measured data and the model line). This indicates a tendency to simultaneously increasing blood flow in CA and VA.

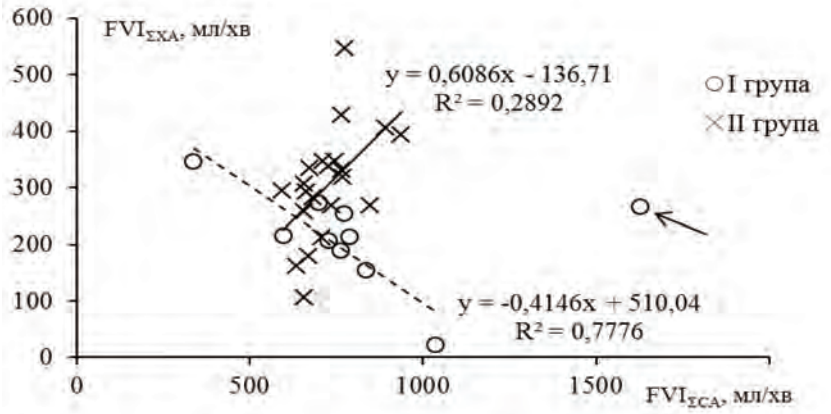


Рис. 2. Зміна сумарного ОМК у ХА залежно від сумарного кровотоку в СА за даними УЗД
Fig. 2. Change in total VCBF in VA depending on the total blood flow in CA according to ultrasound data

Регресійний аналіз об'ємного кровотоку за даними УЗД та СГ представлено на рис. 3. Спостерігається достовірна кореляція ($p<0{,}05$) між сумарним артеріальним кровотоком за даними УЗД та ОФЕКТ для І-А та Б груп хворих, для ІІ-А групи достовірний зв'язок не простежується. При цьому, якщо для І-А групи кореляція між гемодинамікою в артеріях та ефективною перфузією в ГМ має додатнє значення (при збільшенні кровотоку через артерії збільшується ефективна перфузія), то для пацієнтів з постконтузійним синдромом – від'ємне.

Regression analysis of volume blood flow according to ultrasound and scintigraphy is presented in Fig. 3. There is a significant correlation ($p <0.05$) between the total arterial blood flow according to ultrasound and SPECT for Groups I-A and B, for Group II-A no reliable relationship is observed. However, if for Group I-A the correlation between hemodynamics in the arteries and effective perfusion in the brain is positive (increasing blood flow through the arteries increases the effective perfusion), then for patients with post-concussion syndrome it is negative.

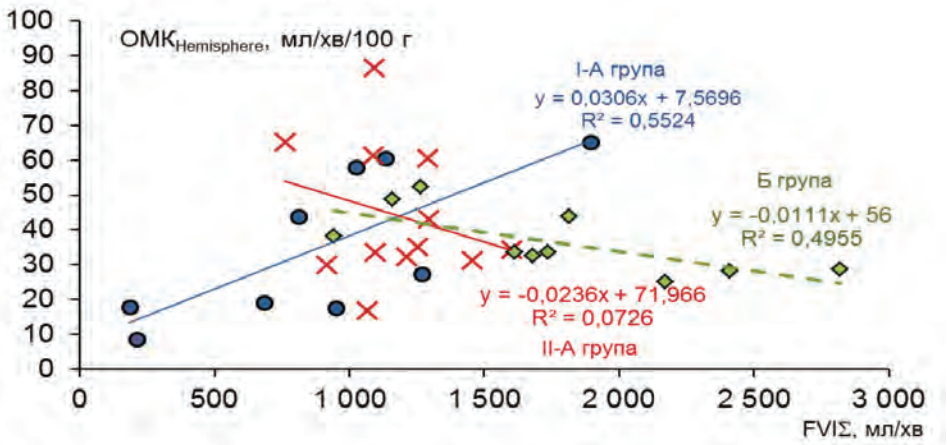


Рис. 3. Регресійні залежності між сумарним припливом крові до ГМ по СА і ХА за даними УЗД та середнім ефективним об'ємним кровотоком за даними СГ для груп хворих: ● – I-A, × – II-A, ◆ – Б.
Fig. 3. Regression dependencies between total blood flow to the brain through CA and VA according to ultrasound and mean effective volume blood flow according to scintigraphy for patient groups: ● – I-A, × – II-A, ◆ – B

Достовірний кореляційний зв'язок між показниками УЗД і ОМК$_{Lassen}$ фактично не спостерігався, крім ОМК однієї з півкуль мозочка з FVI$_{XA}$ для всіх груп хворих. У цьому випадку коефіцієнт кореляції знаходився в межах 0,85–0,91.

Відсутність достовірних значень кореляції для пацієнтів Б групи можна пояснити закономірностями ефективної перфузії ГМ у нормі та патології, так в нормі ОМК ГМ практично не змінюється в досить широкому діапазоні перфузійного тиску крові внаслідок адаптаційних процесів, в той же час при патологічних змінах ОМК ГМ змінюється в залежності від керуючих параметрів, які характеризують захворювання [10]. У пацієнтів I-A групи ОМК знижений через суттєву редукцію припливу крові до ГМ. Це обумовлює високі кореляційні залежності між сцинтиграфічними та ультразвуковими даними (приплив крови є лімітуючим фактором). У пацієнтів II-A групи приплив крові в мозок достатній і ефективна перфузія тканин мозку визначається іншими процесами. У пацієнтів Б групи спостерігається в середньому достовірно більший (хоча й в межах норми) приплив крові по магістральним артеріям до ГМ, ніж в групі II-A (див. табл. 1), тоді як клінічні ознаки та когнітивні порушення у хворих Б групи значно більше виражені. Імовірно, недостатність ефективної перфузії тканин ГМ у відповідності з фізіологічними потребами у пацієнтів групи Б компенсується збільшенням об'ємного припливу крові.

На рис. 3 можна помітити, що деякі пацієнти мають досить низькі значення ОМК за даними ОФЕКТ. Про таке різке зниження кровотоку у хворих з судинною патологією мозку зазначається, зокрема, в [11, 12]. Слід відзначити, що при вдалому виборі методу лікування ОМК може відновитися майже до нормальних значень [11].

Порівняння показників ефективної перфузії ГМ, які оцінювались за оригінальною методикою (ОМК$_{SB}$) та за методом ОМК$_{Lassen}$ наведено на рис. 4. Аналіз отриманих даних свідчить, що ОМК$_{Lassen}$ статистично не відрізняється в групах хворих, незважаючи на суттєві

A significant correlation between ultrasound and VCBF$_{Lassen}$ was not actually observed, except VCBF of one of the cerebellar hemispheres with FVI$_{VA}$ for all groups of patients. In this case, the correlation coefficient was within the range from 0.85 to 0.91.

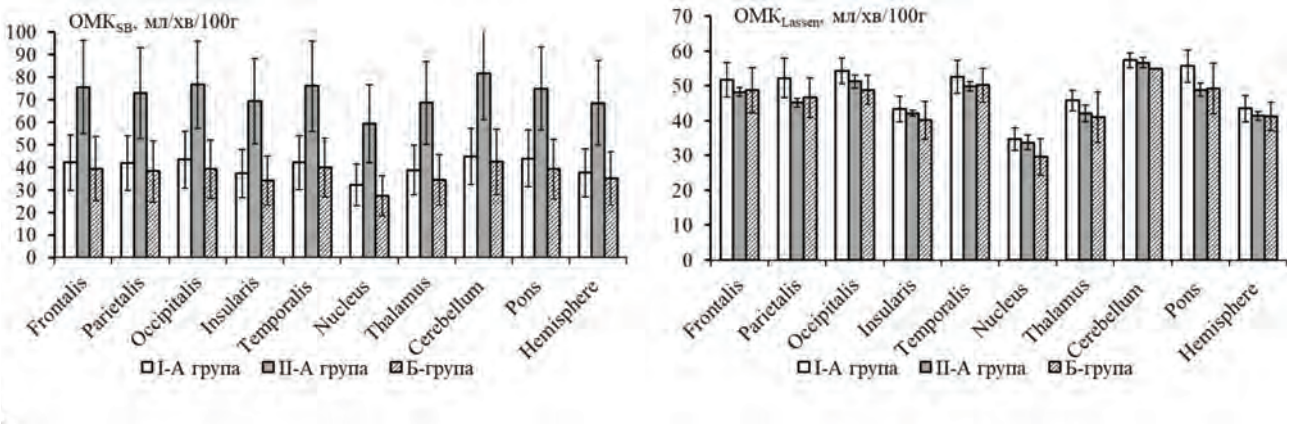
The lack of reliable correlation values for Group B patients can be explained by the patterns of effective perfusion of the brain under normal and pathological conditions, so in health, VCBF of the brain scarcely changes in a wide range of perfusion blood pressure due to adaptation processes, while in case of pathological changes, VCBF of the brain does change depending on the core parameters that characterize the disease [10]. In patients of Group I-A, VCBF is reduced due to a significant reduction in blood flow to the brain. This causes high correlation dependencies between scintigraphic and ultrasound data (blood flow is a limiting factor). In patients of Group II-A, blood flow to the brain is sufficient and effective perfusion of brain tissue is determined by other processes. Patients of Group B show on average a significantly higher (still within normal range) blood flow through the major arteries to the brain than in Group II-A (Table 1), while clinical signs and cognitive impairment in patients of Group I-B are much more pronounced. Probably, the lack of effective perfusion in the brain tissues in accordance with the physiological needs of patients in group B is compensated by an increase in volumetric blood flow.

Figure 3 makes it possible to notice that some patients have rather low values of VCBF according to SPECT. Such a sharp decrease in blood flow in patients with vascular pathology of the brain is mentioned, in particular, in [11, 12]. It should be emphasized that an appropriate strategy of treatment can restore VCBF to almost normal values [11].

Comparison of the parameters of effective perfusion of the brain, which were evaluated by the original technique (VCBF$_{SB}$) and VCBF$_{Lassen}$ method is provided in Fig. 4. The analysis of the obtained data shows that VCBF$_{Lassen}$ does not differ statistically in groups of patients, despite significant clinical differences between them. VCBF$_{SB}$ for Group B is significantly

клінічні відмінності між ними. ОМК$_{SB}$ для Б групи суттєво більший, ніж в інших групах (статистична значима різниця між ними наближується зверху до 0,05, що якісно відповідає клінічним симптомам.

greater than in other groups (statistically significant difference between them is close to 0.05, which qualitatively corresponds to clinical symptoms).



А Б

Рис. 4. ОМК ГМ за даними ОФЕКТ (М): А – за оригінальною методикою аналізу даних; Б – за методом N.A. Lassen
Fig. 4. VCBFof the brain according to SPECT (M):
A – according to the original technique of data analysis; B – N.A. Lassen method

Слід зазначити, що для пацієнтів Б групи спостерігаються вагомі кореляційні залежності між ОМК$_{SB}$ та результатами нейропсихологічного тестування. Для генеральної сукупності пацієнтів цієї групи кореляційні залежності не простежуються, але при поділі хворих на підгрупи за ступенем тяжкості нервово-вегетативної дисфункції така залежність прослідковується (рис. 5). При невиразних когнітивних змінах чіткий взаємозв'язок між показниками нейропсихологічного тестування та ОМК відсутній, а при помірних та виразних ознаках когнітивних змін спостерігаються чіткий взаємозв'язок.

It is worth pointing out that for Group B patients there are significant correlations between VCBF$_{SB}$ and the findings of neuropsychological testing. For the general population of patients in this group, correlations are not observed, but when dividing patients into subgroups according to the severity of neuro-autonomic dysfunction, dependence of such kind is visible (Fig. 5). In indistinct cognitive changes, there is no clear relationship between neuropsychological testing and VCBF, while in case of moderate and pronounced signs of cognitive changes, there is a clear relationship.

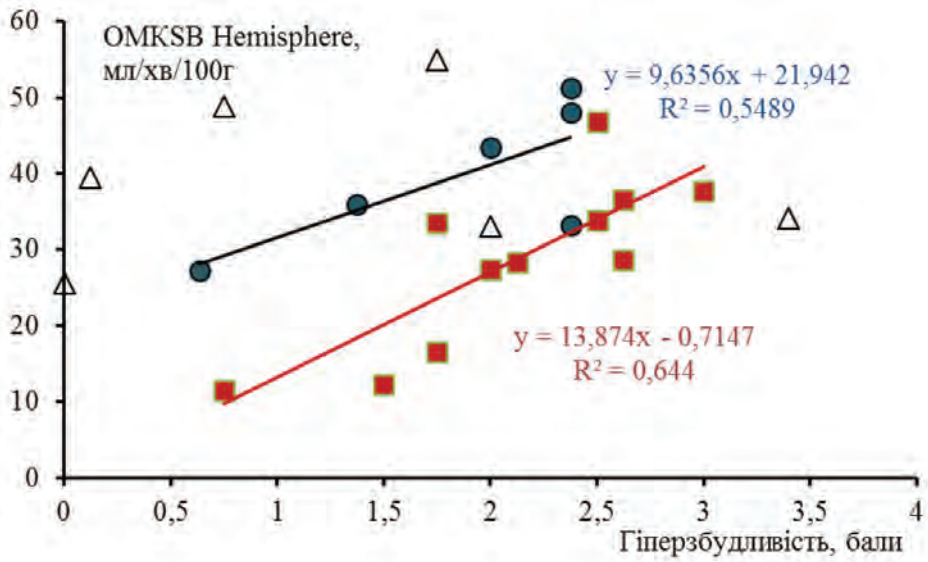


Рис. 5. Регресійні залежності між показником нейропсихологічного тестування «гіперзбудливість» та ОМК$_{SB}$ в півкулях ГМ для пацієнтів Б групи у разі:
△ – невиразних когнітивних змін; ● – помірних, середніх когнітивних змін; ■ – виразних когнітивних змін
Fig. 5. Regression dependencies between the indicator of neuropsychological testing "hyperexcitability" and VCBF in the brain hemispheres for Group B patients in case of:
△ – indistinct cognitive changes; ● – minor, moderate cognitive changes; ■ – pronounced cognitive changes

Зазначимо, що роль радіонуклідних методів нейровізуалізації в оцінці психоемоційного та когнітивного стану пацієнтів на даний час залишається дискусійною й знаходиться у стадії досліджень. Так, у роботі [13] досліджувався взаємозв'язок між транспортом дофаміну за даними ПЕТ з когнітивними функціями у пацієнтів з поведінковими розладами. У роботі [14] проведені дослідження щодо можливостей ОФЕКТ та методів машинного навчання, які аналізують просторовий розподіл РФП у ГМ, розпізнавати та класифікувати кокаїн-залежних пацієнтів. Про високу чутливість ОФЕКТ у порівнянні з іншими методами нейровізуалізації у пацієнтів з постконтузійним синдром свідчать роботи [15, 16]. Результати досліджень в [17] свідчать про доцільність використовування ОФЕКТ ГМ для оцінки ефективності лікування хворих з постконтузійним синдромом й поліпшення когнітивних функцій пацієнтів. Проте всі ці публікації більшою мірою якісно характеризують нейропсихологічний стан хворих на рівні «позитивна-негативна динаміка», та чи інша група. Наші дослідження надають можливість стверджувати, що на основі даних ОФЕКТ ГМ з перфузійними РФП можлива кількісна оцінка когнітивних функцій пацієнтів та їх нейропсихологічного стану.

ВИСНОВКИ

Попередні клінічні дослідження при використанні розробленого методу розрахунку об'ємного мозкового кровотоку за даними сцинтиграфії з ^{99m}Tc-ГМПАО з відповідним програмним забезпеченням показали досить високу його чутливість в оцінці ОМК при патологічних змінах у головному мозку, зокрема, при оклюзії магістральних судин ГМ та при контузіях внаслідок бойової травми, тоді як метод N.A. Lassen був недостатньо інформативним. Регресійний аналіз між даними УЗД, ОФЕКТ та нейропсихологічного тестування показав чіткі лінійні кореляційні зв'язки, але які відрізняються, зокрема, й за знаком в залежності від діагнозу та ступеня патологічних змін.

The remarkable thing is that the role of radionuclide neuroimaging methods in assessing the psycho-emotional and cognitive state of patients currently remains controversial and is under investigation. Thus, [13] investigated the relationship between dopamine transport according to PET data with cognitive functions in patients with behavioral disorders. In [14], studies were conducted on the potential of SPECT and machine learning methods that analyze the spatial distribution of radiopharmaceutical in the brain to recognize and classify cocaine-addicted patients.

A high sensitivity of SPECT in comparison with other methods of neuroimaging in patients with post-concussion syndrome is evidenced by studies [15, 16]. The results of the study in [17] indicate the feasibility of using SPECT of the brain to assess the effectiveness of treating patients with post-concussion syndrome and improve cognitive function of patients. However, all these papers to a greater extent qualitatively characterize the neuropsychological state of patients at the level of "positive-negative changes", one or another group. Our study provides an opportunity to assert that on the basis of SPECT data of the brain with perfusion radiopharmaceutical, it is possible to quantify the cognitive functions of patients and their neuropsychological status.

CONCLUSIONS

Preliminary clinical studies, using the developed technique for calculating volume cerebral blood flow according to ^{99m}Tc-HMPAO scintigraphy data with the corresponding software, showed a rather high sensitivity in assessing VCBF in case of pathological changes in the brain, especially, in occlusion of the major vessels of the brain and contusions resulting from battle trauma, whereas N.A. Lassen method was insufficiently informative.

The regression analysis of US data, SPECT data and neuropsychological testing shows clear linear correlation relationships, but they do also differ in sign depending on the diagnosis and the degree of pathological changes.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lassen N. A., Andersen A. R., Friberg L., Paulson O. B. The Retention of [99mTc]-d,I-HMPAO in the Human Brain after Intracarotid Bolus Injection: A Kinetic Analysis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 1988. Vol. 8. P. S13–S22. DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.1988.28
2. Andersen A. R., Friberg H. H., Schmidt J. F., Hasselbalch S. G. Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow Using SPECT and [99mTc]-d,I-HM-PAO Compared to Xenon-I33. *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 1988. Vol. 8. P. S69–S81. DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.1988.35
3. Ito H., Inoue K., Goto R. et al. Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry. *Annals of*

REFERENCES

1. Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB. The Retention of [99mTc]-d,I-HMPAO in the Human Brain after Intracarotid Bolus Injection: A Kinetic Analysis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 1988;8:S13–S22. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.1988.28
2. Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JF, Hasselbalch SG. Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow Using SPECT and [99mTc]-d,I-HM-PAO Compared to Xenon-I33. *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 1988;8:S69–S81. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.1988.35
3. Ito H, Inoue K, Goto R et al. Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry. *Annals of*

Nuclear Medicine. 2006. Vol. 2(20). P. 131–138. DOI: https://doi.org/10.1007/BF02985625

4. Yamauchi M., Imabayashi E., Matsuda H. et al. Quantitative assessment of rest and acetazolamide CBF using quantitative SPECT reconstruction and sequential administration of 123I-iodoamphetamine: comparison among data acquired at three institutions. *Annals of nuclear medicine.* 2014. Vol. 28. P. 836–850. DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-014-0879-9
5. Николов Н. А., Макеев С. С., Ярошенко О. Ю., Новикова Т. Г. Количественная оценка мозгового кровотока по данным сцинтиграфических исследований с ^{99m}Tc-HMPAO. *Медицинская Физика.* 2016. № 4(72). С. 72–79. URL: http://medphys.amphr.ru/_private/DB/72_72.pdf
6. Nikolov N. A., Makeyev S. S., Yaroshenko O. Yu., Novikova T. G. Quantitative evaluation of the absolute value of the cerebral blood flow according to the scintigraphic studies with ^{99m}Tc-HMPAO. *Research Bulletin of National Technical University of Ukraine "Kyiv polytechnic Institute".* 2017. P. 61–68. DOI: https://doi.org/10.20535/1810-0546.2017.1.91646
7. Николов Н. А., Макеев С. С., Новикова Т. Г. и др. Определение абсолютного мозгового кровотока по данным сцинтиграфии с липофильным радиофармпрепаратом. *Медицинская физика.* 2018. № 3. С. 36–45. URL: http://medphys.amphr.ru
8. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология 3-е изд. М: *Реал-Тайм*. 2007. 416 с.
9. Kameyama M., Watanabe K. A new non-invasive graphical method for quantification of cerebral blood flow with [123I] IMP. *Annals of Nuclear Medicine.* 2018. Vol. 32. P. 620–626. DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-018-1282-8
10. Toth P., Szarka N., Farkas E. et al. Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: Pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications. *American journal of physiology.* 2016. Vol. 5(311). P. H1118–H1131. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00267.2016
11. Vorstrup S., Zbornikova V., Sjoholm H., Skoglund L., Ryding E. CBF and transcranial doppler sonography during vasodilatory stress tests in patients with common carotid artery occlusion. *Neurological Research. 1992*. Vol. 1(14). P. 31–38. DOI: https://doi.org/10.1080/01616412.1992.11740007
12. Miyazawa T., Shibata S., Nagai K., Hirasawa A., Kobayashi Y., Koshiba H., Kozaki K. Relationship between cerebral blood flow estimated by transcranial Doppler ultrasound and single-photon emission computed tomography in elderly people with dementia. *Journal of applied physiology.* 2018. Vol. 5(125). P. 1576–1584. DOI: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00118.2018
13. Sumi Y., Matsuo M., Takao N., Kuriyama K., Yamada N., Kadotani H. Decrease of dopamine transporter correlates cognitive decline in rapid eye movement behavior disorder patients. *Sleep Medicin*e. *Nuclear Medicine.* 2006;20(2):131–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/BF02985625
4. Yamauchi M, Imabayashi E, Matsuda H et al. Quantitative assessment of rest and acetazolamide CBF using quantitative SPECT reconstruction and sequential administration of 123I-iodoamphetamine: comparison among data acquired at three institutions. *Annals of nuclear medicine.* 2014;28:836–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-014-0879-9
5. Nikolov NA, Makeev SS, Yaroshenko OY, Novikova TG, Globa MV. Quantitative evaluation of cerebral blood flow according to the scintigraphic studies with ^{99m}Tc-HMPAO. *Medical Physics.* 2016;72(4):72–9. (In Russian) URL: http://medphys.amphr.ru/_private/DB/72_72.pdf
6. Nikolov NA, Makeyev SS, Yaroshenko OY, Novikova TG. Quantitative evaluation of the absolute value of the cerebral blood flow according to the scintigraphic studies with ^{99m}Tc-HMPAO. *Research Bulletin of National Technical University of Ukraine "Kyiv polytechnic Institute".* 2017;1:61–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.20535/1810-0546.2017.1.91646
7. Nikolov NA, Makeev SS, Novikova TG. Determination of absolute cerebral blood flow scintigraphy with lipophilic radiopharmaceutical. *Medical Physic.* 2018; 3:36–45. (In Russian). URL: http://medphys.amphr.ru
8. Leliuk VG, Leliuk CE. Ultrasonic angiology 3 edition. Moscow: *Real-Time*. 2007;416. (In Russian)
9. Kameyama M, Watanabe K. A new non-invasive graphical method for quantification of cerebral blood flow with [123I] IMP. *Annals of Nuclear Medicine.* 2018;32:620–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-018-1282-8
10. Toth P, Szarka N, Farkas E et al. Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: Pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications. *American journal of physiology.* 2016;311(5):H1118-31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00267.2016
11. Vorstrup S, Zbornikova V, Sjoholm H, Skoglund L, Ryding E. CBF and transcranial doppler sonography during vasodilatory stress tests in patients with common carotid artery occlusion. *Neurological Research*. 1992;14(1):31–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/01616412.1992.11740007
12. Miyazawa T, Shibata S, Nagai K, Hirasawa A, Kobayashi Y, Koshiba H, Kozaki K. Relationship between cerebral blood flow estimated by transcranial Doppler ultrasound and single-photon emission computed tomography in elderly people with dementia. *Journal of applied physiology*. 2018;125(5):1576–84. (In English). DOI: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00118.2018
13. Sumi Y, Matsuo M, Takao N, Kuriyama K, Yamada N, Kadotani H. Decrease of dopamine transporter correlates cognitive decline in rapid eye movement behavior disorder patients. *Sleep Medicine.*

2017. Vol. 40. e318 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.934
14. Mete M., Sakoglu U., Spence J. S., Devous M. D., Sr. Harris T. S., Adinoff B. Successful classification of cocaine dependence using brain imaging: a generalizable machine learning approach. *BMC bioinformatics.* 2016. Vol. 17 (Suppl 13). 357 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s12859-016-1218-z
15. Newmark J., Richards T. L. Delayed Unilateral Post-Traumatic Tremor: Localization Studies Using Single-Proton Computed Tomographic and Magnetic Resonance Spectroscopy Techniques. *Military Medicine.* 1999. Issue 1(164). P. 59–64. DOI: https://doi.org/10.1093/milmed/164.1.59
16. Lewine J. D., Davis J. T., Bigler E. D., Thoma R., Hill D., Funke M., Sloan J. H., Hall S., Orrison W. W. Objective documentation of traumatic brain injury subsequent to mild head trauma: multimodal brain imaging with MEG, SPECT, and MRI. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2007. Vol. 3(22). P. 141–155. DOI: https://10.1097/01.HTR.0000271115.29954.27
17. Harch P. G., Andrews, S. R., Fogarty, E. F., Lucarini, J., Van Meter K. W. Case control study: hyperbaric oxygen treatment of mild traumatic brain injury persistent post-concussion syndrome and post-traumatic stress disorder. *Medical gas research.* 2017. Vol. 3(7). P. 156–174. DOI: https://doi.org/10.4103/2045-9912.215745

2017;(40):e318. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.934
14. Mete M, Sakoglu U, Spence JS, Devous MD, Sr. Harris TS, Adinoff B. Successful classification of cocaine dependence using brain imaging: a generalizable machine learning approach. *BMC bioinformatics.* 2016;17(13):357. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12859-016-1218-z
15. Newmark J, Richards TL. Delayed Unilateral Post-Traumatic Tremor: Localization Studies Using Single-Proton Computed Tomographic and Magnetic Resonance Spectroscopy Techniques. *Military Medicine.* 1999;164(1):59–64. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/milmed/164.1.59
16. Lewine JD, Davis JT, Bigler ED, Thoma R, Hill D, Funke M, Sloan JH, Hall S, Orrison WW. Objective documentation of traumatic brain injury subsequent to mild head trauma: multimodal brain imaging with MEG, SPECT, and MRI. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2007;22(3):141–55. (In English). DOI: https://10.1097/01.HTR.0000271115.29954.27
17. Harch PG, Andrews SR, Fogarty EF, Lucarini J, Van Meter KW. Case control study: hyperbaric oxygen treatment of mild traumatic brain injury persistent post-concussion syndrome and post-traumatic stress disorder. *Medical gas research*. 2017;7(3):156–74. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/2045-9912.215745

Перспективи подальших досліджень

Розробка методики об'єктивізації оцінки зміни нейропсихологічного та когнітивного стану пацієнтів на основі даних ОФЕКТ.

Prospects for further research

Developing the technique of objectification of assessment of changes in the neuropsychological and cognitive state of patients via SPECT data.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, афілійованими з авторами організаціями та іншими юридичними особами, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly acknowledge the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this study with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, affiliated organizations and other legal entities whose products, services, financial support may be related to or sponsored.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

Подяка

Автори вдячні М.В. Глобі (Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України») та Л. В. Рущак (Науково-дослідний інститут проблем військової медицини Української військово-медичної академії) за співпрацю та надання результатів ультразвукових досліджень й даних нейропсихологічного тестування хворих.

Acknowledgments

The authors are grateful to M.V. Glob (SI "Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine") and L.V. Rushchak (Research Institute of Military Medicine. Ukrainian Military Medical Academy) for cooperation and providing ultrasound findings and data of neuropsychological testing of patients.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Ніколов Микола Олександрович – кандидат технічних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри електронної інженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», пр. Перемоги, буд. 37, м. Київ, Україна, 03056;
e-mail: nikolka_@ukr.net
тел: +38 (067) 246-68-17

Внесок автора: *розробка програмного забезпечення, статистичний аналіз, написання тексту статті.*

Макеєв Сергій Сергійович – доктор медичних наук, завідувач відділу ядерної медицини Державної установи «Національний інститут нейрохірургії ім. Ромоданова Національної академії медичних наук України», вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: usnm@ukr.net
тел: +38 (050) 656-51-30

Внесок автора: *проведення сцинтиграфічних досліджень, загальне керівництво, участь в написанні та редагуванні тексту статті.*

Новікова Тетяна Григорівна – лікар ядерної медицини Державної установи «Національний інститут нейрохірургії ім. Ромоданова Національної академії медичних наук України», вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: novikova_tg@ukr.net
тел: +38 (066) 878-65-77

Внесок автора*: проведення сцинтиграфічних досліджень, формування груп хворих, клінічний аналіз даних.*

ABOUT THE AUTHORS

Nikolov Nikolay Alexandrovich – PhD, Senior Researcher Associate Professor of Electronic Engineering Department National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Peremohy Ave., 37, Kyiv, Ukraine, 03056;
e-mail: nikolka_@ukr.net
ph: + 38 (067) 246-68-17

Author's contribution*: distribution of software security, statistical analysis, written text of the article.*

Makeev Sergey Sergeevich – MD, PhD, DSc Head of the Department of Nuclear Medicine of the State Institution "National Institute of Neurosurgery" Romodanova "National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 32, P. Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: usnm@ukr.net
ph: + 38 (050) 656-51-30

Author's contribution: *scintigraphic research, general management, participation in writing and editing the text of the article.*

Novikova Tatiana Grigorivna – MD Doctor of Nuclear Medicine, Department of State Institution "National Institute of Neurosurgery Romodanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 32, P. Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: novikova_tg@ukr.net
ph: + 38 (066) 878-65-77

Author's contribution: *scintigraphic studies, formation of patient groups, clinical data analysis.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.76-90
УДК: 616-073:616.24

Вивчення ролі цифрового рентгенологічного дослідження в діагностиці змін легенів при коронавірусній хворобі

Спузяк Р. М[1, 2], ORCID: 0000-0002-5822-4766, e-mail: spu-roman212@ukr.net
Улько Р. В.[1, 3], ORCID: 0000-0002-5827-259X, e-mail: ulko1979@ukr.net
Максімішин О. В.[1], ORCID: 0000-0002-1042-1488, e-mail: makalevl@ukr.net
Степанов Е. П.[1], ORCID: 0000-0002-9980-9453, e-mail: korifey1936@ukr.net
[1]*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*
[2]*Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна*
[3]*Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради « Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» , Харків, Україна*

Study of the role of digital radiological examination in the diagnosis of lung changes in Coronavirus disease

Spuziak R. M.[1, 2], ORCID: 0000-0002-5822-4766, e-mail: spu-roman212@ukr.net
Ulko R. V.[1, 3], ORCID: 0000-0002-5827-259X, e-mail: ulko1979@ukr.net
Maksimishyn O. V.[1], ORCID: 0000-0002-1042-1488, e-mail: makalevl@ukr.net
Stepanov E. P.[1], ORCID: 0000-0002-9980-9453, e-mail: korifey1936@ukr.net
[1]*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*
[2]*State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine*
[3]*State of Organization "Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection", Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:
COVID-19, комп'ютерна томографія, цифрова рентгенографія, «матове скло», консолідація легеневої паренхіми, ретикулярний паттерн.

Для цитування:
Спузяк Р. М., Улько Р. В., Максімішин О. В., Степанов Е. П. Вивчення ролі цифрового рентгенологічного дослідження в діагностиці змін легенів при коронавірусній хворобі. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 2. С. 76–90. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.76-90

Для кореспонденції:
Спузяк Роман Михайлович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: spu-roman212@ukr.net

© *Спузяк Р. М., Улько Р. В., Максімішин О. В., Степанов Е. П., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Захворювання на COVID-19 визнане ВООЗ «надзвичайною ситуацією в галузі суспільної охорони здоров'я». На сьогодні кількість хворих на COVID-19 та загибель від цієї хвороби збільшуються, тому залишається актуальним питання щодо діагностики та лікування цієї важкої патології.

Мета роботи – визначити ключові паттерни ураження легенів у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 за допомогою цифрового рентгенологічного дослідження; визначити його можливості в оцінці поширеності та динаміки рентгенологічних проявів ураження легенів.

Матеріали та методи. Проведено аналіз даних променевого обстеження 1075 хворих на інфекцію SARS-CoV-2 у середньотяжкому та тяжкому станах, які перебували на лікуванні у КНП ХОР «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» в період з червня по листопад 2020 року.

Всім пацієнтам при зверненні було виконано цифрову рентгенографію. Для оцінки динаміки проводилося контрольне дослідження в залежності від клінічних проявів. Зображення оцінювалися двома незалежними рентгенологами. Патологічні зміни проявлялися у вигляді симптому «матового скла», консолідації паренхіми та ретикулярного паттерна.

Результати та їх обговорення. Із загальної кількості обстежених переважна більшість становить вікову групу від 50 до 75 років – 789 пацієнтів (73,4%). Найчастіший паттерн ураження легенів на первинній рентгенограмі – симптом «матового скла» (82,7%). При контрольних дослідженнях спостерігалося зростання частоти консолідації (53,4%), а в подальшому – фіброзні зміни різного ступеня вираженості (62,5%). Двобічне ураження виявлено у 74,8% випадків. Частіше уражувалися середньо-нижні та нижні відділи легенів.

Висновки. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки повинна застосовуватися для виявлення патологічних змін при COVID-19 на ранніх стадіях. Цифрова рентгенографія дозволяє визначити характерні

ознаки ураження легенів у стаціонарних пацієнтів із середньотяжкими та тяжкими ступенями коронавірусної хвороби і є достатньою для оцінки динаміки патологічного процесу. Метод цифрової рентгенографії доцільно ввести до протоколу обстеження пацієнтів у середньотяжкому та тяжкому станах в умовах стаціонару через неможливість чи труднощі їх транспортування. За необхідності проведення неодноразових досліджень у таких пацієнтів слід враховувати значно більше дозове навантаження при КТ порівняно з цифровою рентгенографією.

Keywords:
COVID-19, computed tomography, digital radiography, GGO, consolidation of parenchyma, reticular pattern.

For citation:
Spuziak RM, Ulko RV, Maksimishyn OV, Stepanov EP. Study of the role of digital radiological examination in the diagnosis of lung changes in Coronavirus disease. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(2):76–90. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.76-90

For correspondence:
Spuziak Roman Mikhailovich
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: spu-roman212@ukr.net

© *Spuziak R. M., Ulko R. V., Maksimishyn O. V., Stepanov E. P., 2021*

ABSTRACT

Introduction. World Health Organization announced that COVID-19 was a “public health emergency”. The number of patients with COVID-19 and deaths from this disease are increasing every day, so the issue of diagnosis and treatment of this serious pathology remains relevant.

Goal. To identify the key lung lesion patterns in patients with SARS-CoV-2 infection during digital radiological examination. To identify its capabilities in assessing the prevalence and dynamics of radiological manifestations of lung damage.

Material and methods. The analysis of data of radiological examination of 1,075 patients with SARS-CoV-2 infection in moderate and severe conditions, who were treated in MNPE KRC “Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection” in the period from June to November 2020 has been carried out.

All the patients were given digital radiography at the time of treatment. To assess the dynamics the control examination depending on the clinical manifestations was held. The images were evaluated by two independent radiologists. Pathological changes manifested in the form of matte, consolidation of parenchyma and reticular pattern.

Results. The majority of the total number of the surveyed patients falls on the age group between 50 and 75 years old – 789 patients (73.4%). The most common pattern of lung lesion on the primary radiograph is a GGO symptom (82.7%), and in control examination there was an increase in the frequency of consolidation (53.4%), and then – fibrous changes of varying severity (62.5%). Bilateral lesion was detected in 74.8% of cases. Middle-lower and lower lobes of the lungs were more often affected.

Conclusions. OCC CT should be used to detect pathological changes in COVID-19 in the early stages, and digital radiography can identify characteristic signs of lung lesion in inpatients with moderate to severe Coronavirus disease and is sufficient to assess the dynamics of the pathological process. Digital radiography method should be included in the examination protocol of patients in moderate and severe conditions in the hospital due to the impossibility or difficulty of their transportation. If repeated examination in such patients is necessary much higher dose load on CT compared to digital radiography should be taken into account.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 12.04.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 22.04.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 09.06.2021

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету «Підвищення інформативності цифрової рентгенографії в діагностиці патології органів грудної порожнини». Номер державної реєстрації: 0119U002908, прикладна, термін виконання: 2019–2022 рр., керівник – завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор Старенький В.П.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research work of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University “Increasing the informativeness of digital radiography in the diagnosis of pathology of the thoracic cavity” (state registration number: 0119U002908, approximate, deadline: 2019–2022, head – head Department, Doctor of Medical Sciences, Professor Starenky VP).

ВСТУП

У січні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила, що COVID-19 є «надзвичайною ситуацією в галузі суспільної охорони здоров'я» [1]. У світі спостерігається вже третя хвиля пандемії. На момент подання матеріалу хворих на COVID-19 у світі нараховувалося 131 млн, з них летальних випадків – 2,85 млн; в Україні – 1,8 млн та 35994, відповідно, а у Харківській області – 109 тис. хворих, з них 2051 померлих. На жаль, ці показники не є втішними, бо щодня кількість хворих на COVID-19 та загибель від цієї хвороби збільшуються, тому залишається актуальним питання щодо діагностики та лікування цієї тяжкої патології.

На сьогодні рекомендованим методом діагностики COVID-19 є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Однак результати останніх досліджень свідчать, що ПЛР має чутливість 60–71% для діагностики COVID-19. Ці помилкові результати дослідження мають негативний вплив на карантинні заходи та потребують повторного тестування. Комп'ютерна томографія (КТ) грудної порожнини, на відміну від ПЛР, продемонструвала чутливість при виявленні COVID-19 приблизно 60–98% і може бути ефективним методом у разі повторної діагностики помилкових результатів ПЛР [2, 3].

На це вказує і Fang et al. (2020), порівнюючи чутливість первинної КТ та первинної ПЛР, що, за його даними, склали 98 та 71% відповідно (p<0,001).

В умовах епідемії COVID-19 наявність КТ-ознак вірусного ураження легенів, навіть при негативній ПЛР, має розцінюватися як імовірна коронавірусна хвороба до тих пір, поки не буде встановлено альтернативний діагноз [4].

На те, що комп'ютерна томографія (КТ) має бути переважним методом для діагностики COVID-19 через його більш високу чутливість, вказують багато інших дослідників [4, 5]. Тому не дивно, що КТ легенів є найоперативнішим методом виявлення ознак респіраторних порушень та дозволяє визначити початкові зміни ще до встановлення остаточного діагнозу [6–8].

За даними Pan Y., Guan H., Zhou S. (2020), зміни у легенях на КТ проявляються раніше, ніж клінічні симптоми, тому їх візуалізація є надто важливою для доклінічного скринінгу та оцінки прогнозу. Саме тому вони пропонують проводити повторне КТ дослідження через 3–14 днів, результати якого можуть відображати тяжкість перебігу, пов'язану з розвитком пневмонії та респіраторного дистрес-синдрому, особливо на фоні супутньої патології [9].

Усі дослідники висловлюють думку, що на першому етапі діагностики за наявності легеневих скарг, є доцільним проведення саме КТ органів грудної клітки з метою визначення характерних патологічних змін та оцінки об'єму ураження, що буде визначним у виборі тактики лікування з урахуванням ступеня тяжкості захворювання.

American College of Radiology не рекомендує застосовувати рентгенографію як метод скринінгу та ранньої візуалізації, пояснюючи, що низька чутливість

INTRODUCTION

In January 2020, the World Health Organization announced that COVID-19 was a "public health emergency" [1]. The third wave of the pandemic is now occurring in the world. At the time of submitting the paper, there were 131 million COVID-19 patients in the world, out of those 2.85 million fatalities; in Ukraine – 1.8 million and 35, 994 respectively, and in Kharkiv region – 109 thousand patients, out of those 2,051 died. Unfortunately, these figures are not reassuring, since the number of COVID-19 patients and deaths from this disease are increasing daily, so the issue of diagnosis and treatment of this serious pathology remains relevant.

Up to date, the recommended technique for diagnosing COVID-19 is polymerase chain reaction (PCR). However, recent findings suggest that PCR has 60–71% of sensitivity to diagnose COVID-19. These erroneous outcomes have a negative impact on quarantine measures and require retesting. In contrast to PCR, computed tomography (CT) of the thorax has shown approx 60–98% sensitivity in detecting COVID-19 and thus it may be an effective approach for re-diagnosing erroneous PCR findings [2, 3].

The same specifics was also highlighted by Fang et al. hi (2020) when comparing the sensitivity of primary CT and primary PCR, which, according to their data, was 98% and 71% respectively (P<0.001).

In the context of COVID-19 epidemic, the CT signs of viral lung damage even along with negative PCR should be considered as probable Coronavirus disease until an alternative diagnosis is made [4].

Many other scientists have suggested that computed tomography (CT) should be the preferred method for diagnosing COVID-19 due to its higher sensitivity [4, 5]. Therefore, it is not surprising that CT of the lungs is the most efficient technique for detecting respiratory disorder signs and it makes it possible to detect the initial changes before the final diagnosis [6–8].

According to Pan Y, Guan H, Zhou S. (2020), lung changes on CT appear earlier than clinical symptoms, so visualization of those is crucial for preclinical screening and prognosis. That is why they suggest re-examination (CT) in 3–14 days, the results of which may reflect the severity of the course associated with the development of pneumonia and respiratory distress syndrome, especially against the background of concomitant pathology [9].

All researchers believe that at the first stage of diagnosis, in case there are pulmonary complaints, it is advisable to conduct CT of the thorax in order to determine specific pathological changes and assess the extent of the lesion, which will be important in choosing treatment strategy given the severity of the disease.

The American College of Radiology does not recommend X-ray study as a method of screening and early imaging, explaining that its low sensitivity results from the inability to detect changes in the form of "ground-glass", which are the initial manifestations of lung lesion in COVID-19 [4].

However, in Ukraine, the shortage of CT equipment (especially in the first months of last year), the lack of

її зумовлена неможливістю виявлення змін у вигляді «матового скла», які є початковими проявами ураження легенів при COVID-19 [4].

Проте в Україні дефіцит КТ-обладнання (особливо у перші місяці минулого року), дефіцит часу для обстеження та нерідко тяжкість стану пацієнтів, зумовлюють можливість використання традиційного рентгенологічного дослідження [10]. Як повідомляє С. П. Морозов (2020), рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) може застосовуватися в амбулаторних та стаціонарних умовах як частина протоколу обстеження в разі підозри на наявність коронавірусної інфекції. Втім, це твердження, з нашого погляду, є суперечливим, бо, на його ж думку, саме КТ має застосовуватися для первинного обстеження і повторно через 2–3 дні при недосягненні терапевтичного ефекту та через 5–7 днів для оцінки динаміки.

Деякі автори відзначають корисність застосування методу УЗД у виявленні патологічних змін у легенях при коронавірусній хворобі [11].

Посилаючись на дані зарубіжних дослідників та власні спостереження, Д. О. Старостин, А. Н. Кузовлев (2020) вказують на високу ефективність методу УЗД і вважають його чутливим та специфічним у діагностиці інтерстиціальних змін легенів при COVID-19. Слід погодитися з Т.Н. Трофимовою, О.В. Лукіною та співавт. (2020) у тому, що ультразвукове дослідження легенів має допоміжне значення, може застосовуватися для сортування хворих при масовому надходженні, при динамічному спостереженні за ступенем тяжкості в умовах ВРІТ, за неможливості рентгенологічного дослідження.

За даними С.П. Морозова (2020), при певних недоліках рентгенологічного дослідження, таких як сумаційний ефект та неможливість виявлення ранніх ознак вірусного ураження легенів, перевагами рентгенографії є доступність, можливість визначення патологічних змін у пацієнтів у середньотяжкому та тяжкому стані, а також оцінка змін при динамічному спостереженні. Отже, на його думку, виконання рентгенографії можна рекомендувати за стаціонарних умов пересувним апаратом пацієнтам у критичному стані, які перебувають у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, внаслідок неможливості їх транспортування та технічної неможливості виконання КТ.

На це вказують й інші дослідники, підкреслюючи такі суттєві переваги цифрового рентгенологічного дослідження як мобільність та швидкість виконання, можливість ретельно здійснити протиепідемічні заходи щодо обробки апаратури, захисту відповідального персоналу [12, 13].

Мета роботи – визначити ключові рентгенологічні паттерни, розповсюдженість їх та динаміку перебігу коронавірусної хвороби для оцінки корисності цифрового рентгенологічного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проаналізовано дані пацієнтів із коронавірусною хворобою загальною кількістю 1075, що проходили обстеження та лікування у КНП ХОР

time for examination and often the severity of patients' condition induce the possibility of using traditional X-ray examination [10]. According to S.P. Morozov (2020), chest X-ray can be used under outpatient and inpatient conditions as part of the examination protocol at suspicion of Coronavirus infection, however this statement, from our perspective, is contradictory, because in his opinion, it is the CT that should be carried out for initial examination, for re-examination in 2–3 days if the therapeutic effect is not achieved and in 5–7 days to assess the changes over time.

Some authors point to the utility of ultrasound in detecting pathological changes in the lungs in Coronavirus disease [11].

D.O. Starostyn, A.N. Kuzovlev (2020), referring to the data of foreign researchers and their own data, indicate a high efficiency of ultrasound and consider it to be sensitive and specific in diagnosis of interstitial lung changes in COVID-19. It is worthwhile to agree with T.N. Trofymova, O.V. Lukina et al. (2020) that ultrasound of the lungs is of ancillary value, and it can be used to sort patients when mass admission, in dynamic monitoring of the severity at RICU, when it is impossible to carry out X-ray examination.

According to S.P. Morozov (2020), along with certain shortcomings of X-ray examination, such as the summation effect and inability to detect early signs of viral lung damage, the advantages of X-ray study are availability, the ability to identify pathological changes in patients in moderate and severe conditio and assess changes in observation over time. Therefore, in his opinion, X-ray examination can be recommended under inpatient conditions by a mobile device for critically ill patients who are at resuscitation and intensive care units, when it is impossible to transport them and when it is technically impossible to perform CT.

This is also pointed out by other researchers, emphasizing such significant advantages of digital X-ray examination as mobility and speed of performing, the possibility of careful implementation of anti-epidemic measures to treat the equipment and protect the staff [12, 13].

Purpose – consequely, the main purpose of the paper was to determine the key X-ray patterns, their prevalence and the course of Coronavirus disease over time in order to assess the utility of digital X-ray examination.

MATERIAL AND METHODS

The study was focused on analyzing the data of patients with Coronavirus disease, 1,075 patients in total, who were examined and treated at MNPE KRC

«Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» у період з червня по листопад 2020 року. Серед них було жінок 573 (53,3%) та чоловіків – 502 (46,7%). Вік хворих становив від 18 до 92 років, серед них віком до 30 років – 20 (1,9%), від 30 до 50 років – 107 (9,95%), від 50 до 75 років – 789 (73,4%) та понад 75 років – 159 (14,8%) пацієнтів (рис. 1). Як видно з рис. 1, переважну більшість склали пацієнти віком 50–75 років. Кількість хворих жіночої статі несуттєво переважала над хворими чоловіками.

"Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection" within the period from June to November 2020. Among them: 573 women (53.3%) and 502 men (46.7%). The age of patients ranged from 18 to 92: twenty patients (1.9%) under 30 years of age, 107 patients (9.95%) from 30 to 50, 789 patients (73.4%) from 50 to 75 and 159 patients (14.8%) older than 75 (Fig. 1). Figure 1 shows that the vast majority of patients were patients aged 50 to 75 years. The number of female patients was insignificantly higher than that of male patients.

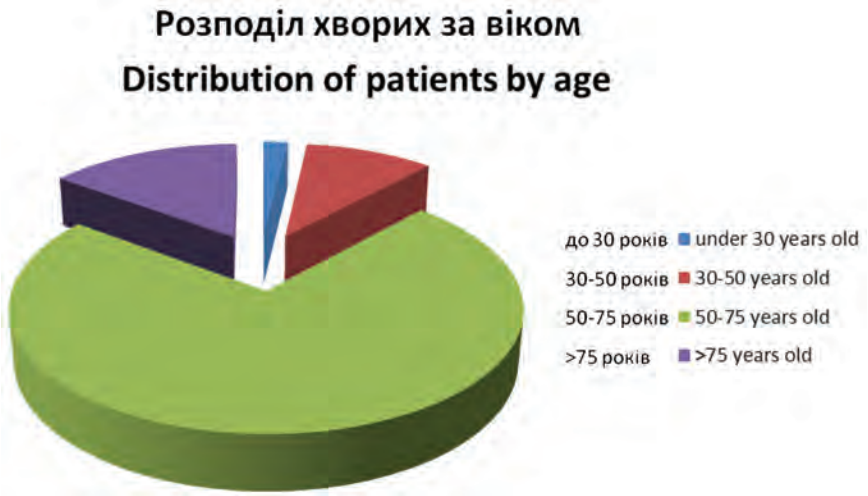


Рис. 1. Розподіл хворих за віком
Fig. 1. Distribution of patients by age

За досліджуваний період померли 159 осіб (14,8%). Усім пацієнтам діагноз верифіковано методом ПЛР. Госпіталізовані з ураженням легенів перебували у середньотяжкому та тяжкому станах. Тому під час госпіталізації до стаціонару та протягом перебування в лікарні виконувалася звичайна рентгенографія. Частина пацієнтів потрапляла до стаціонару з уже проведеною КТ ОГК (735 хворих).

Рентгенологічне дослідження виконувалося на діагностичній рентгенівській системі «МАС» GMM виробництва Італії, 2020 р. Параметри рентгенографії – 55–90 kv, 3,2–4,0 mAs.

Among all patients, 159 people (14.8%) died during the study period. All patients were diagnosed by PCR. Being hospitalized, they had lung damage of moderate and severe degree. Therefore, all patients underwent routine X-ray study on admission to the hospital and during the hospital stay. Some patients were admitted to the hospital with chest CT (735 patients).

X-ray examination was performed on the diagnostic X-ray system "MAC" GMM manufactured in Italy in 2020. X-ray parameters were 55–90 kv, 3.2–4.0 mAs.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

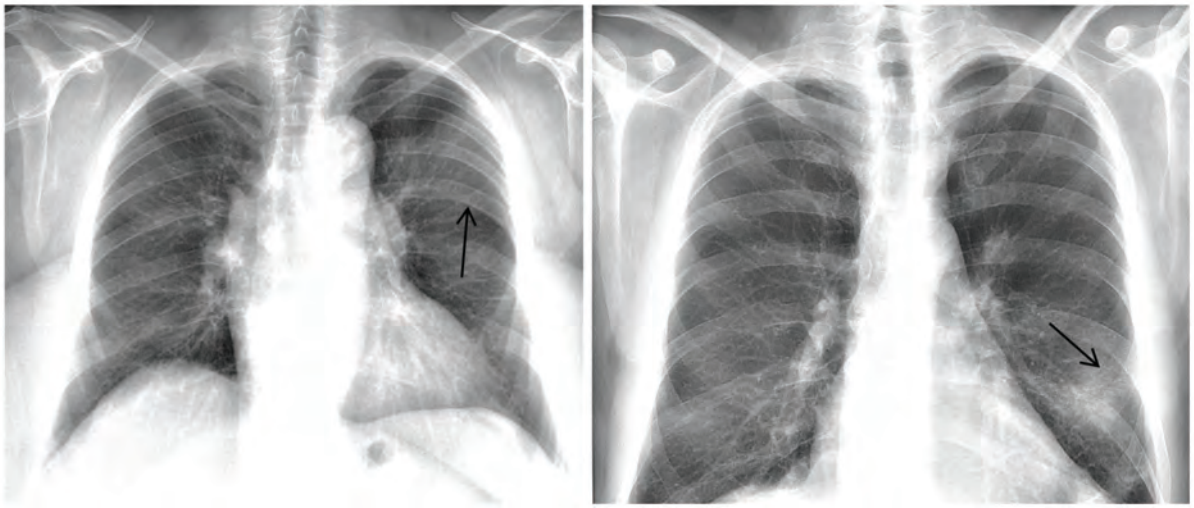
Наявність патологічних змін паренхіми легенів при кожному рентгенологічному дослідженні визначали відповідно до Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging як: «матове скло» (GGO); консолідація легеневої паренхіми та ретикулярний паттерн [14].

Зрозуміло, що такі ознаки ураження легенів описуються при аналізі комп'ютерних томограм. Тому паттерн «матового скла» на цифрових рентгенограмах визначали при виявленні ділянок зниження прозорості низької інтенсивності без чітких контурів (рис. 2). Симптом консолідації легеневої паренхіми визначали при виявленні ділянок зниження прозорості вище середньої та високої інтенсивності, на фоні якої добре візуалізувався просвіт бронхів (рис. 3). Ретикулярний паттерн визначали при виявленні посиленого, комірчастого малюнка, фіброзних змін.

RESULTS AND DISCUSSION

The presence of pathological changes in the lung parenchyma on each X-ray examination was determined according to the Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging as: "ground glass opacity" (GGO); consolidation of the pulmonary parenchyma and reticular pattern [14].

It is clear that such signs of lung lesion are described when analyzing CT. Thus, the "ground glass" pattern on digital X-ray was determined by detecting areas of reduced transparency of low intensity without clear contours (Fig. 2). The symptom of consolidation of a pulmonary parenchyma was defined while detecting the areas of decreased transparency above average and high intensity against which the gleam of bronchial tubes was well visualized (Fig. 3). The reticular pattern was determined by detecting enhanced cellular pattern and fibrous changes.



а/a б/b

Рис. 2. Оглядові цифрові рентгенограми пацієнтів із позитивним ПЛР: визначається ділянка зниження прозорості без чітких контурів низької інтенсивності; а) у проекції верхньої частки лівої легені; б) у 5-му м/р лівої легені
Fig. 2. Review digital X-ray of patients with positive PCR: the area of reduced transparency without clear contours of low intensity is determined. a) in the projection of the upper lobe of the left lung; b) in the 5th i/c of the left lung

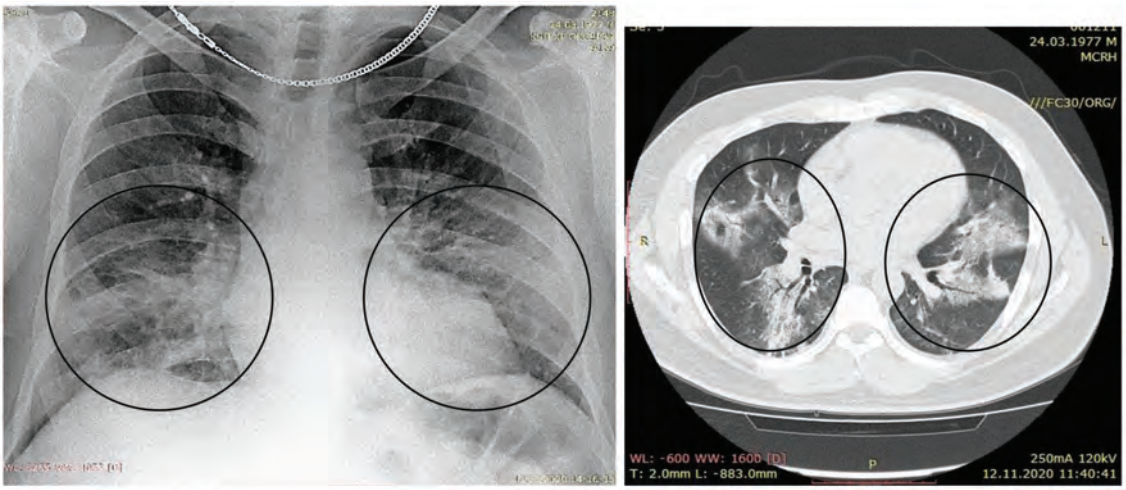


Рис. 3. Оглядова цифрова рентгенограма та КТ хворого К., 43 роки. Двобічне ураження легенів у вигляді ділянок інфільтрації без чітких контурів з безконтрастною бронхографією (паттерни консолідації та «матового скла»)
Fig. 3. Review digital X-ray and CT of patient K., 43. Bilateral lung lesion in the form of infiltration areas without clear contours with non-contrast bronchography (consolidation pattern).

За оцінкою локалізації патологічних змін відмічали одно- чи двобічний їх характер, центральну та(або) периферичну розповсюдженість та розподіл по частках легенів. Характерними ознаками коронавірусної хвороби на представлених КТ були: ураження легенів у вигляді «матового скла», як правило, субплевральної локалізації, частіше з обох боків у 500 хворих (68%), правої легені – у 125 (17%), лівої легені – 110 (15%) (рис. 4).

Двобічну локалізацію змін у периферичних відділах легенів найчастіше спостерігали і на рентгенограмах (рис. 5). Саме такі рентгенологічні прояви легеневого ураження вважалися характерними.

Двобічне ураження легенів спостерігалося у 804, однобічне – у 271 пацієнтів (74,8 та 25,2% відповідно). Однобічне ураження правої легені зустрічалося дещо частіше, ніж лівої легені (154/57 та 117/43% відповідно).

When assessing the location of pathological changes, unilateral or bilateral nature, central and (or) peripheral prevalence and distribution in lung lobes were recorded. Typical signs of Coronavirus disease on the presented CT were: lung lesion in “ground glass” form, usually of subpleural location, more frequently on both sides in 500 patients (68%), right lung – in 125 patients (17%), left lung – in 110 patients (15%) (Fig. 4).

Bilateral location of changes in the peripheral parts of the lungs was most frequently observed on X-ray as well (Fig. 5). Those X-ray manifestations of pulmonary lesions were considered to be distinctive .

Bilateral lung lesion was observed in 804 patients and unilateral one in 271 patients (74.8% and 25.2% respectively). Unilateral lesions of the right lung were slightly more common than those of the left lung (154/57% and 117/43%, respectively).

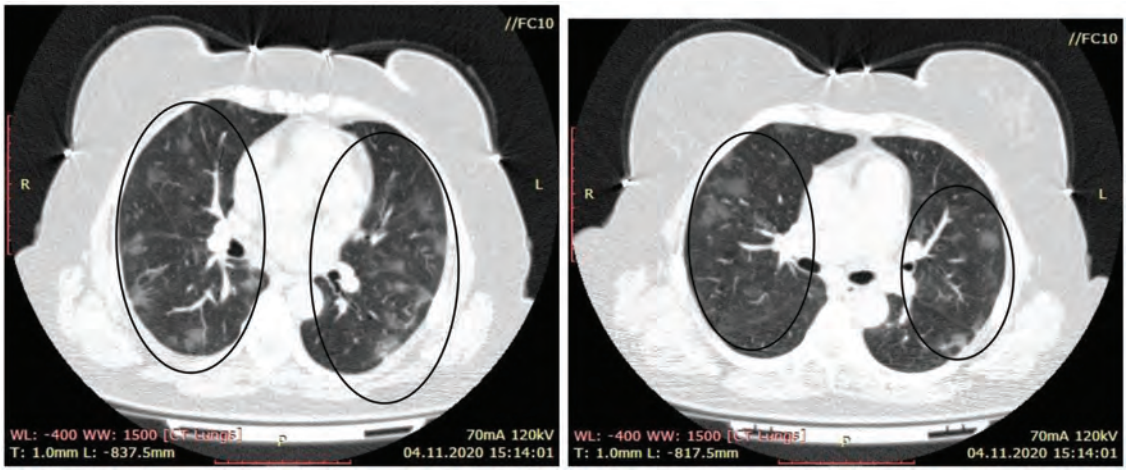


Рис. 4. КТ ОГК. У легенях визначаються ділянки за типом «матового скла» переважно субплевральної локалізації
Fig. 4 Chest CT. “Ground glass” foci, mainly of subpleural location in the lungs

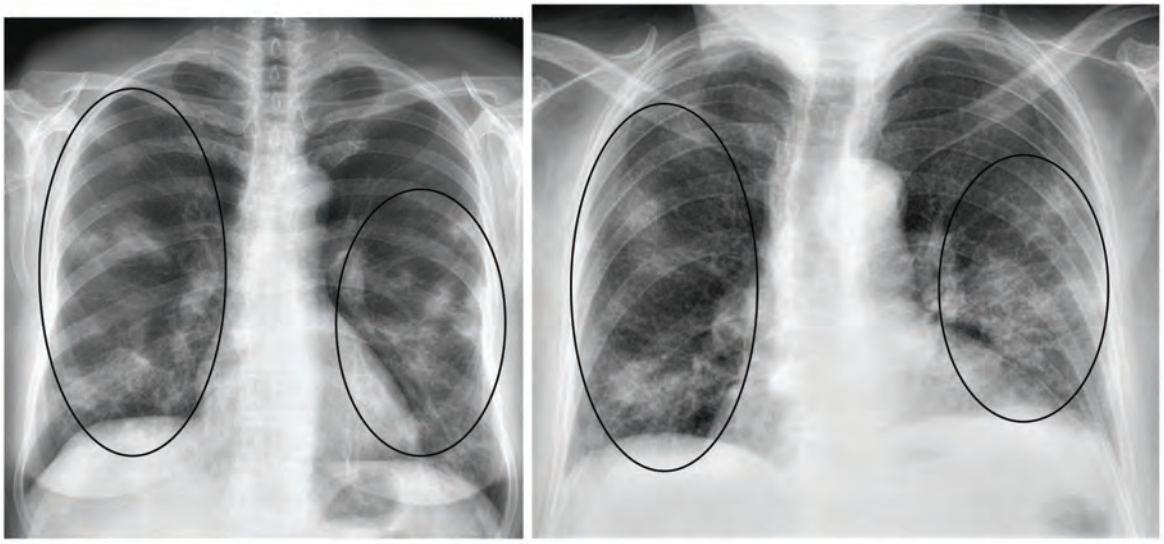


Рис. 5. Оглядові цифрові рентгенограми хворих на COVID-19. Визначається двобічне ураження легенів у вигляді поліморфних осередкових змін низької та середньої інтенсивності переважно периферичних відділів
Fig. 5. Review digital X-rays of COVID-19 patients. Bilateral lung lesion in the form of polymorphic focal changes of low and medium intensity of mainly peripheral parts is determined

При аналізі поширеності ураження по відділах легень визначили, що частіше патологічні зміни спостерігалися у середніх та нижніх легеневих полях одночасно – 413 пацієнтів (38,4%). Зміни із ураженням тільки нижніх легеневих полів визначено у 204 хворих (19%), а верхніх та середніх одночасно – у 99 хворих (9,2%), дифузне ураження – у 172 пацієнтів (16%). У 187 хворих (17,4%) визначалося ураження тільки верхніх, або середніх, або верхніх та нижніх легеневих полів.

Обов’язковою була оцінка легеневих змін при динамічному спостереженні за пацієнтами (рис. 6, 7).

Серед 916 пацієнтів, яких було виписано з лікарні, у 201 (22%) з них спостерігалася практично повна регресія патологічних змін. У більшості пацієнтів – 715 (78%) остаточні зміни проявлялися ділянками фіброзу різної вираженості (рис. 8, 9.) При негативній динаміці у частини хворих визначалося зростання об’єму ураження з приєднанням до «матового скла» і консолідації паренхіми легенів (рис.10), що краще візуалізувалося при КТ.

When analyzing the prevalence of lesions in the lung lobes, it was determined that more often pathological changes were observed in the middle and lower lung fields at the same time – 413 patients (38.4%). Changes with lesions of only the lower pulmonary fields were detected in 204 patients (19%), upper and middle at the same time were observed in 99 patients (9.2%), while diffuse lesions – in 172 patients (16%). In 187 patients (17.4%) only upper, middle, or upper and lower lung fields were affected.

Assessment of pulmonary changes with dynamic patient follow-up was mandatory. (Fig.6,7)

Out of 916 patients, discharged from the hospital, 201 (22%) patients had complete regression of pathological changes. In most patients, 715 (78%), final changes were manifested by areas of fibrosis of varying severity. (Fig. 8, 9) Along with negative changes, some patients showed increased volume of lesions in addition to “ground glass” and the consolidation of the lung parenchyma (Fig.10), which were better visualized on CT.

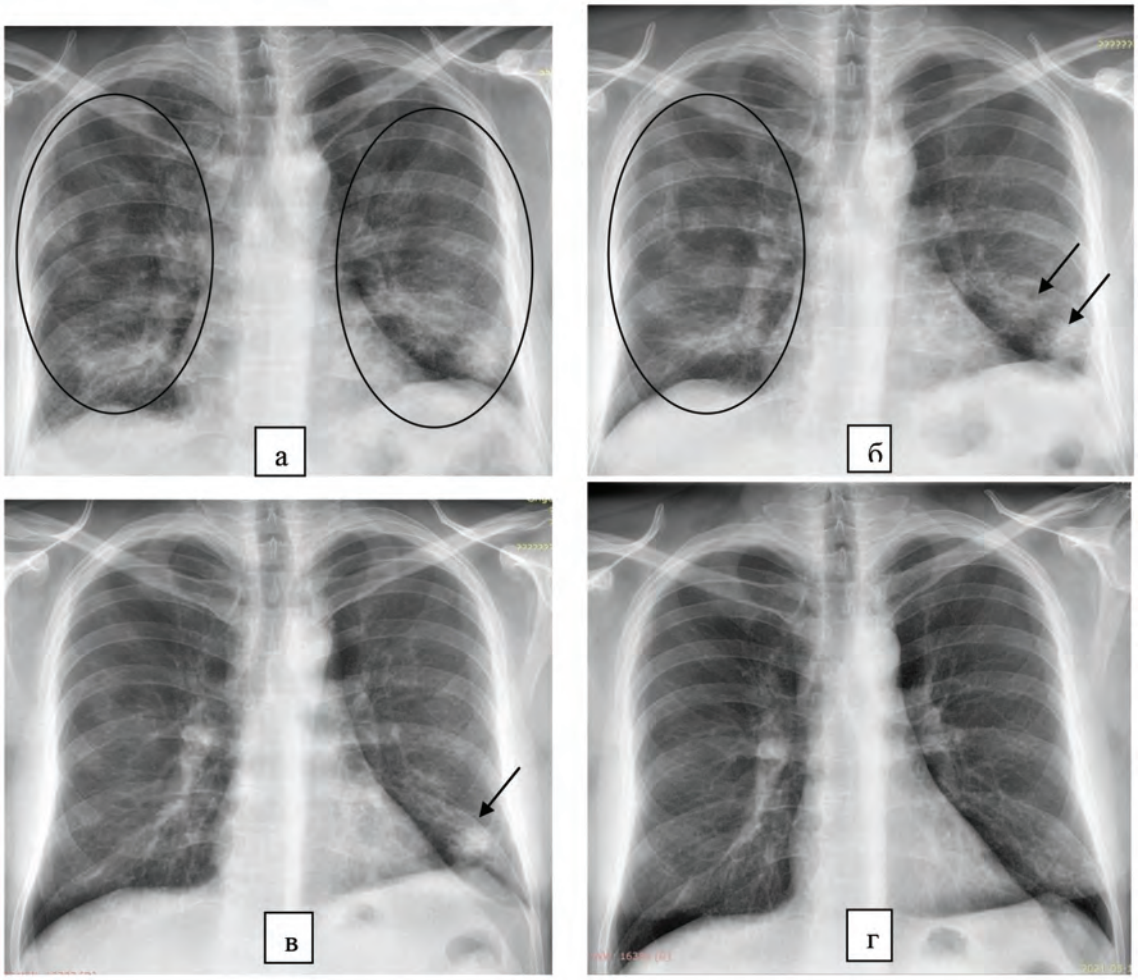


Рис. 6. Оглядові цифрові рентгенограми хворого П., 30 р. Первинна (а) та через три (б) та п'ять (в) діб та два тижні (г). Визначається позитивна динаміка у вигляді поступової регресії вогнищевих змін у процесі лікування
Fig. 6. Review digital X-ray of the patient P., 30, primary and after three and five days and two weeks. Positive changes in the form of gradual regression of focal changes in the course of treatment are defined

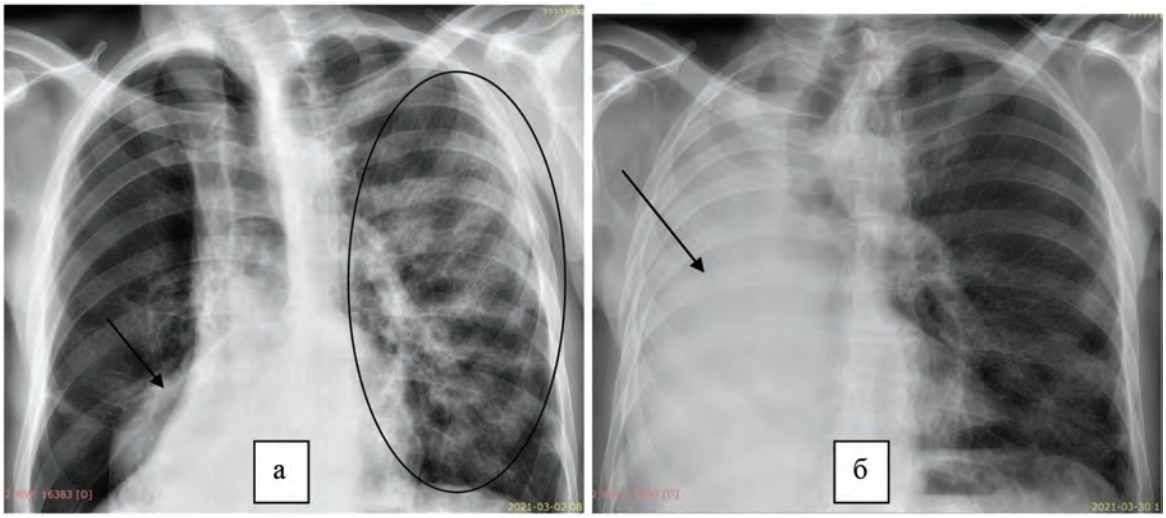


Рис. 7. Оглядові цифрові рентгенограми хворого на центральний рак нижньої частки правої легені та COVID-19: а) визначається ателектаз н/ч правої легені (стрілка), у лівій легені – численні вогнища інфільтрації без чітких контурів з тенденцією до злиття; б) через 3 тижні після протизапального лікування: помітна регресія патологічних змін у лівій легені, негативна динаміка пухлинного процесу у вигляді тотального ателектазу правої легені
Fig. 7. Review digital X-ray of a patient with central cancer of the lower lobe of the right lung and COVID-19: a) atelectasis of the lower lobe of the right lung, and numerous foci of infiltration without clear contours with a tendency to merge in the left lung are determined; b) 3 weeks after anti-inflammatory treatment: a significant regression of pathological changes in the left lung, the negative changes of the tumor process in the form of total atelectasis of the right lung are determined

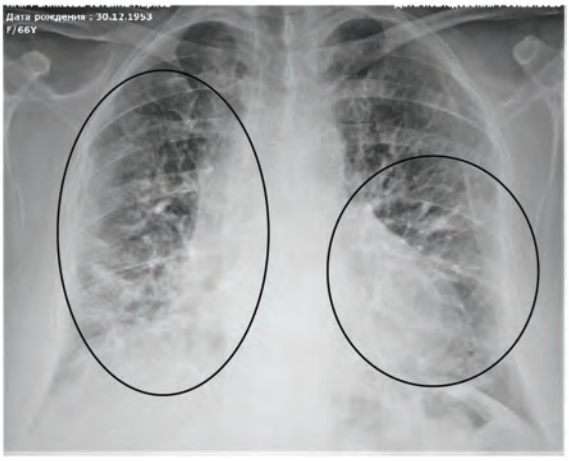


Рис. 8. Рентгенограма хворого П., 53 р.
Визначаються фіброзні зміни з обох боків,
переважно у нижній частці правої легені
Fig. 8. X-ray of patient P., 53, fibrous changes on both sides,
mainly in the lower lobe of the right lung are defined

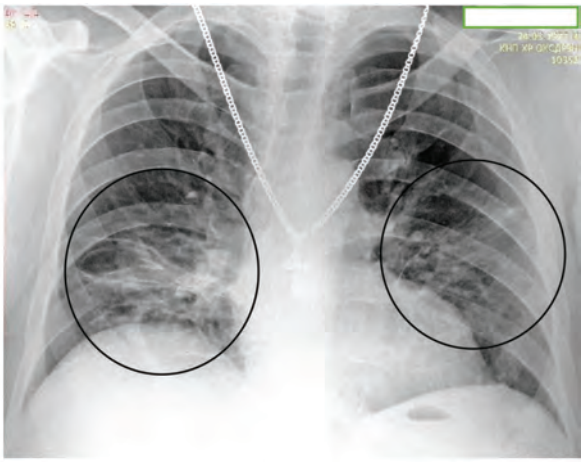


Рис. 9. Рентгенограма хворого К., 43 р.
Визнчаються фіброзні зміни
у проекції середньої частки правої легені
Fig. 9. X-ray of patient K., 43. Fibrous changes in a projection
of the middle part of the right lung are defined

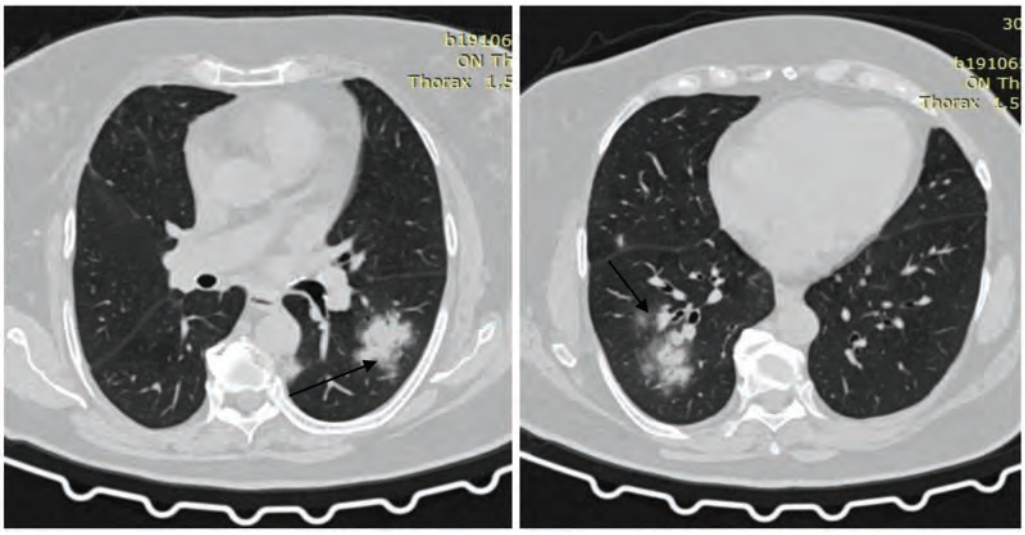


Рис. 10. КТ хворої Є., 65 років. Визначаються ділянки консолідації легеневої паренхіми з обох боків
Fig. 10. CT of patient Y., 65. Areas of consolidation of the lung parenchyma on both sides are determined

Як зазначалося вище, основними ознаками ураження легенів, які ми оцінювали за даними рентгенологічного дослідження, були симптом «матового скла» (GGO), консолідація паренхіми та ретикулярний паттерн, як ізольовані, так і в поєднанні. Із загальної кількості первинних рентгенограм грудної клітки (1075 пацієнтів) у 732 пацієнтів (68,1%) визначали єдиний паттерн, у 319 пацієнтів (29,7%) виявлено два паттерни, у 34 (3,2%) – три паттерни одночасно. Найбільш частим рентгенологічним проявом ураження легенів на первинній рентгенограмі були ділянки зниження прозорості за типом «матового скла» (82,7%), що відповідає даним інших дослідників. Ретикулярний паттерн визначався у вигляді сітчастого малюнка (48,6%), симптом консолідації визначено у 31,9% хворих.

При контрольних рентгенівських дослідженнях у динаміці (через 4–7 днів між дослідженнями залежно від перебігу хвороби) симптом «матового скла» спостерігався у меншої кількості пацієнтів, а консолідація та ретикулярний паттерн зростали (рис. 11).

As mentioned above, the main signs of lung lesion that we evaluated by X-ray were the “ground glass opacity” (GGO) symptom, parenchyma consolidation, and reticular pattern, both isolated and in combination. From the total number of primary chest X-ray (1,075 patients) in 732 patients (68.1%) a single pattern was determined, in 319 patients (29.7%) two patterns were detected, in 34 (3.2%) three patterns were detected simultaneously. The most frequent X-ray manifestations of lung lesions on the primary X-ray examination were areas of reduced transparency of the “ground glass” type (82.7%), which coincides with the data of other researchers. The reticular pattern was determined in the form of a mesh pattern (48.6%), the symptom of consolidation was determined in 31.9% of patients.

In control X-ray studies performed over time (after 4–7 days between studies depending on the course of the disease), the “ground glass” symptom was observed in fewer patients, while consolidation and reticular pattern were increasing (Fig. 11).

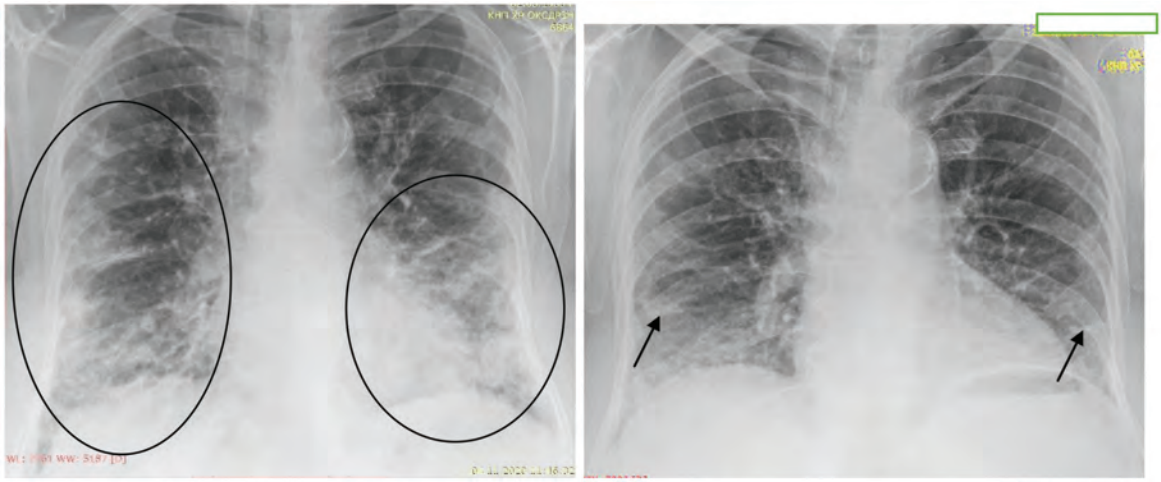


Рис. 11. Оглядові цифрові рентгенограми хворого З., 67 років.
У динаміці через 2 тижні визначається регресія вогнищ інфільтрації низької інтенсивності, формування фіброзу
Fig. 11. Review digital X-ray of patient Z., 67.
Regression of the foci of infiltration of low intensity and formation of fibrosis are defined over time in 2 weeks

Як видно з табл. 1, на початкових стадіях фіброзні зміни не визначалися. При наступних дослідженнях вони спостерігалися у 62,5% випадків, та розцінювалися нами як остаточні зміни після перенесеної пневмонії.

Table 1 shows that fibrous changes were not detected at the primary stages. In subsequent studies, they were observed in 62.5% of cases, and were considered by us as the final changes after pneumonia.

Таблиця 1. Частота основних паттернів у динаміці
Table 1. Frequency of basic patterns over time

Паттерн (єдиний або в комбінації) Pattern (single or in combination)	Кількість хворих, абс.(%) / Number of patients, abs,%		
	перше Ro-дослідження Ro-study I	друге Ro-дослідження Ro-study II	третє Ro-дослідження Ro-study III
«Матове скло»/“ground glass”	53,6	47,5	39,2
Ретикулярні зміни/reticular changes	27,4	42,3	45,7
Консолідація/consolidation	27	38,5	53,4
«Матове скло» та ретикулярні зміни “ground glass” and reticular changes	21,2	13,2	1,8
«Матове скло» та консолідація “ground glass” and consolidation	4,7	3,5	0,8
«Матове скло», ретикулярні зміни та консолідація “ground glass”, reticular changes and consolidation	3,2	1,7	1,2
Фіброзні зміни/fibrous changes	–	34	62,5

У більшості хворих патологічні зміни локалізувалися у периферичних відділах (плащових зонах) або периферичних та центральних відділах разом (табл. 2).

Субплевральна локалізація є найбільш характерною й за даними багатьох дослідників [3, 20–23], спостерігається ущільнення та потовщення костальної плеври. Наявність ексудату у плевральній порожнині виявлена лише у 8 випадках (0,74%), що повністю відповідає даним інших дослідників, і є нетиповою ознакою для COVID-19.

У пацієнтів із легким або середнім перебігом хвороби при позитивній динаміці можна досягти повної регресії змін із відновленням прозорості легенів.

У пацієнтів із тяжким перебігом, коли захворювання прогресує, може спостерігатися негативна динаміка

In most patients, pathological changes were localized in the peripheral parts or peripheral and central parts in combination (Table 2).

Subpleural location is the most distinctive according to many scientists [3, 20–23]. At the same time consolidation and thickening of the costal pleura is observed. The presence of exudate in the pleural cavity was observed only шт 8 cases (0.74%), which is completely consistent with the data of other researchers, and is an atypical feature for COVID-19.

In patients with mild or moderate disease with positive changes, complete recovery of lung tissue may be observed.

In patients with severe disease progression, negative changes may be observed in the form of increased

у вигляді збільшення поширеності інтерстиціальних змін, трансформація «матового скла» у ретикулярні зміни чи ділянки консолідації легеневої тканини, що є підставою для подальшого спостереження за цими пацієнтами (рис. 12).

prevalence of interstitial changes, transformation of "ground glass" into reticular changes or areas of consolidation of lung tissue, which is the basis for further monitoring of these patients (Fig 12).

Таблиця 2. Розподіл патологічних змін легенів
Table 2. Distribution of pathological changes of the lungs

Розповсюдженість по відділах та стороні легенів Prevalence by parts and side of the lungs	Кількість хворих, абс.(%) / Number of patients, abs,%	
	Перше Ro-дослідження Ro-study I	Наступне Ro-дослідження Following Ro-study
Периферичні відділи / Peripheral parts	559 (52)	516 (48)
Центральні відділи / Central parts	100 (9,3)	56 (5,2)
Центральні та периферичні відділи обох легенів Central and peripheral parts of both lungs	817 (76)	860 (80)

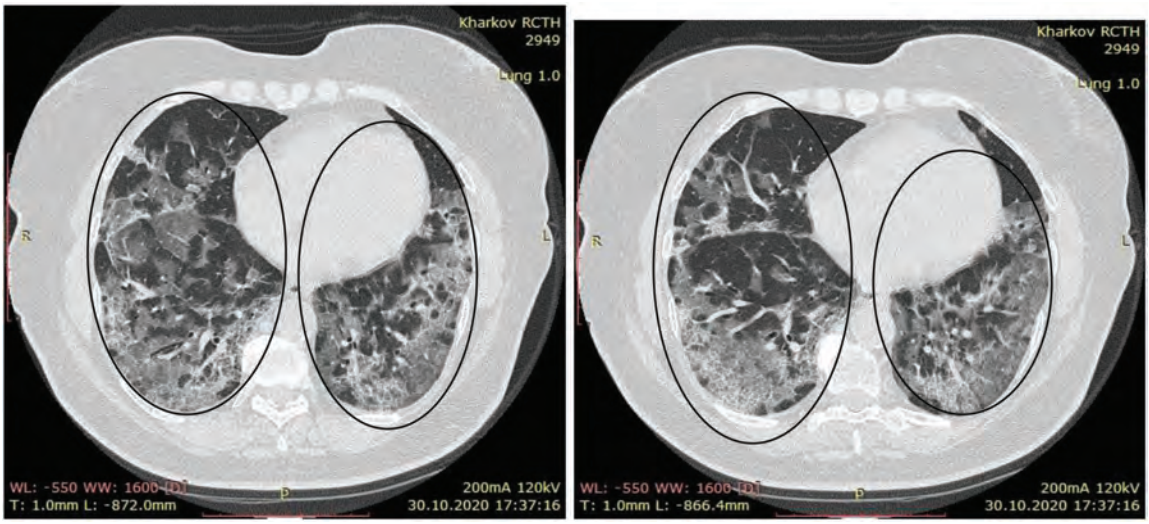


Рис. 12. КТ хворої на COVID-19. Визначається двобічне ураження легенів у вигляді «матового скла» та стовщених міжчасточкових перетинок (симптом «бруківки»)
Fig. 12. CT scan of a COVID-19 patient. Bilateral lung lesion in the "ground glass" form and thickened interparticle membranes ("crazy paving sign symptom") is determined

При вірусному ураженні ущільнення у вигляді «матового скла» зумовлено локалізацією запального процесу на рівні цетрилобулярних бронхіол (інфільтрація чи фіброз оточуючого інтерстицію та альвеол). Стовщення міжчасточкових перетинок спостерігається з наявністю інтерстиціальної рідини, клітинної інфільтрації чи фіброзу і може проявлятися симптомом «бруківки» – crazy paving sign (рис. 12). Цей симптом описано як типовий для альвеолярного протеїнозу, але в контексті вірусного ураження може бути проявом гострого респіраторного дистрес-синдрому [15–17].

Зниження пневматизації легеневої тканини у вигляді «матового скла» вимагатиме проведення диференціації з іншими патологічними станами: інтерстиціальний набряк легень, легенева кровотеча, гіперчутливий пневмоніт, респіраторний бронхіоліт та інше.

ВИСНОВКИ

Діагностика інфекції COVID-19 базується на комплексному застосуванні клінічних, рентгенологічних та лабораторних методів дослідження [19, 24].

In viral lesions, the consolidation in the form of "ground glass" is due to the location of the inflammatory process at the level of centrilobular bronchioles (infiltration or fibrosis of the surrounding interstitium and alveoli). Thickening of the interparticle membranes is observed in the presence of interstitial fluid, cellular infiltration or fibrosis and may be a symptom of "crazy paving sign" (Fig. 12). This symptom is described as typical for alveolar proteinosis, but in the context of a viral lesion it may be a manifestation of acute respiratory distress syndrome [15–17].

Reducing the pneumatization of lung tissue in the "ground glass" form will require differentiation with other pathological conditions: interstitial pulmonary edema, pulmonary hemorrhage, hypersensitive pneumonitis, respiratory bronchiolitis and others.

CONCLUSIONS

COVID-19 infection diagnosis is based on applying clinical, X-ray and laboratory examination techniques in combination [19, 24].

Попри те, що променеві методи не є основними в діагностиці коронавірусної інфекції, вони стають найбільш інформативними для виявлення та оцінки вираженості змін в органах дихання. Дані променевого дослідження дозволяють запідозрити ураження легенів вірусної етіології (зокрема і COVID-19), впливати на ведення конкретного пацієнта, лікування ускладнень або встановлення іншого діагнозу при високій імовірності вірусного ураження легенів [20–22].

Комп'ютерна томографія ОГК з урахуванням її високої чутливості допомагає у встановленні діагнозу на ранніх стадіях та відіграє важливу роль у прийнятті клінічних рішень при лікуванні коронавірусної хвороби. Традиційне рентгенологічне дослідження також дозволяє виявити характерні ознаки ураження легенів у хворих в середньотяжкому та тяжкому станах при COVID-19 і є достатнім для оцінки динаміки патологічного процесу [18].

Метод цифрової рентгенографії доцільно ввести до протоколу обстеження пацієнтів у середньотяжкому та тяжкому станах в умовах стаціонару через неможливість чи труднощі їх транспортування. За необхідності проведення неодноразових досліджень у таких пацієнтів слід враховувати значно більше дозове навантаження при КТ порівняно із цифровою рентгенографією.

Although X-ray methods are not essential in diagnosis of Coronavirus infection, they become the most informative for detecting and assessing the severity of changes in the respiratory system. The X-ray findings make it possible to suspect lung lesions of viral etiology (including COVID-19), to influence the management of a particular patient, to treat complications or to establish another diagnosis with a high probability of viral lung damage [20, 21, 22].

Chest CT, given its high sensitivity, aids in diagnosing at the early stage, playing an important role in taking clinical decisions in the treatment of Coronavirus disease. Traditional X-ray examination also reveals specific signs of lung lesion in patients with moderate to severe conditions in COVID-19 and it is sufficient to assess the changes of the pathological process over time [18].

The method of digital X-ray should be included in the protocol of examination of patients in moderate and severe conditions at inpatient departments due to the impossibility or difficulty of transportation. If re-examinations are required for such patients, a significantly higher CT dose compared to digital X-ray should be taken intoconsideration.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Li X., Wang W., Zhao X. et al. Transmission dynamics and evolutionary historyof 2019-nCoV. *Journal of medical virology.* 2020. Vol. 92. P. 501–511.
2. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M. et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparisonto RT-PCR. *Radiology*. 2020. Vol. 296(2). P. E115–E117. DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432
3. Khatam F. A meta analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT PCR in COVID 19 diagnosis. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10. 22402 p. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-80061-2
4. ACR Recommendations for the Use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. American College of Radiology. 2020. 11 Mar.
5. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020. Vol. 295. P. 202–207. DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230
6. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020. Vol. 26. 200642 p. DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642.
7. Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection based on CT scan vs. RT-PCR: Reflecting on Experience from MERS-CoV. *The Journal of hospital infection.* 2020. Vol. 105(2). P. 154–155. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.001

REFERENCES

1. Li X, Wang W, Zhao X et al. Transmission dynamics and evolutionary historyof 2019 nCoV. *Journal of medical virology.* 2020;92:501–11. (In English).
2. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparisonto RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432
3. Khatam F. A meta analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT PCR in COVID 19 diagnosis. *Scientific reports.* 2020;10:22402. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-80061-2
4. ACR Recommendations for the Use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. American College of Radiology. 2020. 11 Mar. (In English).
5. Chung M, Bernheim A, Mei X et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295:202–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230
6. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;26:200642. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642.
7. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection based on CT scan vs. RT-PCR: Reflecting on Experience from MERS-CoV. *The Journal of hospital infection.* 2020;105(2):154–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.001

8. Araujo-Filho J. A. B., Sawamura M. V. Y., Costa A. N., Cerri G. G., Nomura C. H. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? *Jornal brasileiro de pneumologia.* 2020. Vol. 46(2). e20200114 p. DOI: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114
9. COVID working group of the Dutch Radiological Society COVID-19 CORADS classification. *Radiology assistant*. 2020.
10. Трофимова Т. Н., Лукина О. В., Сперанская А. А., Ильина Н. А., Гаврилов П. В., Панунцева К. К. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях. Санкт-Петербург. 2020. Часть 5. С. 1–38.
11. Старостин Д. О., Кузовлев А. Н. Роль ультразвукового исследования легких при COVID-19. *Вестник анестезиологии и еаниматологии*. 2020. Том 17, № 4.
12. Vespro V. et al. Analysis of the role of Chest X-Ray in a large cohort of 1117 patients with SARS-CoV-2 infection: an Italian multicenter study. *Internal and emergency medicine.* 2020. Vol. 20. P. 1–9. DOI: https://doi.org/10.1007/s11739-020-02561-3
13. Bingjie Li., Xin Li., Wang Y., Han Y., Wang Y. et al. Diagnostic Value and Key Features of Computed Tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerging microbes & infections.* 2020. Vol. 9(1). P. 787–793. DOI: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1750307
14. Hansell D., Bankier A. A., MacMahon H., McLoud T. C., Müller N. L. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008. Vol. 246, № 3. P. 697–722. DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712
15. Koo H. J., Lim S., Choe J. et al. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018. Vol. 38. P. 719–739. DOI: https://doi.org/10.1148/rg.2018170048
16. Tianzhu L., Peikai H., Lesheng H. et al. Spectrum of Chest CT Finding in Familian Claster of COVID-19 Infection. *Cardiothoracic Imaging*. 2020. Vol. 2(1).
17. Franquet T. Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia. *Radiology*. 2011. Vol. 260(1). P. 18–39. DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.11092149
18. Михайлов А. Н., Нечипоренко А. С., Водянова О. В. КТ-семиотика COVID-19. *Медицинские новости.* 2020. № 6. С. 4–8.
19. Сперанская А. А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020. № 11(1). P. 18–25. DOI: https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25
20. Королева И. М. Вирусные пневмонии. Радиологические признаки: сложности диагностики. *Consilium Medicum*. 2020. № 22(3). P. 28–33. DOI: https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200043
21. Rubin G. D., Ryerson C. J., Haramati L. B. et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Radiology*. 2020. Vol. 158(1). P. 106–116. DOI: https://doi.org/10.1016/j. chest.2020.04.003

8. Araujo-Filho JAB, Sawamura MVY, Costa AN, Cerri GG, Nomura CH. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? *Jornal brasileiro de pneumologia.* 2020;46(2):e20200114. (In English). DOI: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114
9. COVID working group of the Dutch Radiological Society COVID-19 CORADS classification. *Radiology assistant*. 2020. (In English).
10. Trofimova TN, Lukina OV, Speranskaya AA, Ilyina NA, Gavrilov PV, Panuntseva KK. Radiation methods of research in COVID-19 and viral pneumonia. St. Petersburg. 2020;5:1–38. (In Russian).
11. Starostin DO, Kuzovlev AN. The role of lung ultrasound in COVID-19. *Bulletin of anesthesiology and eanimatology.* 2020;17(4). (In Russian).
12. Vespro V. et al. Analysis of the role of Chest X-Ray in a large cohort of 1117 patients with SARS-CoV-2 infection: an Italian multicenter study. *Internal and emergency medicine.* 2020;20:1–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11739-020-02561-3
13. Bingjie Li, Xin Li, Wang Y, Han Y, Wang Y et al. Diagnostic Value and Key Features of Computed Tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerging microbes & infections.* 2020;9(1):787–93. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1750307
14. Hansell D, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712
15. Koo HJ, Lim S, Choe J et al. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018;38:719–39. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/rg.2018170048
16. Tianzhu L, Peikai H, Lesheng H et al. Spectrum of Chest CT Finding in Familian Claster of COVID-19 Infection. *Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1). (In English).
17. Franquet T. Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia. *Radiology*. 2011;260(1):18–39. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.11092149
18. Mikhailov AN, Nechiporenko AS, Vodianova OV. CT semiotics of COVID-19. *Medical news*. 2020;6:4–6. (In Russian).
19. Speranskaya AA. Radiation manifestations of a new coronavirus infection COVID-19. Radiation diagnostics and therapy. 2020;11(1):18–25. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25
20. Koroleva IM. Viral pneumonia. Radiological signs: diagnostic difficulties. *Consilium Medicum.* 2020;22(3):28–33. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200043
21. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;158(1):106–16. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j. chest.2020.04.003

22. Raptis C. A., Hammer M. M., Short R. G. et al. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. *American journal of roentgenology.* 2020. Vol. 15(4). P. 839–842. DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202
23. Carotti M., Salaf F. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID 19) pneumonia: key points for radiologists. *La radiologia medica*. 2020. Vol. 125. P. 636–646. DOI: https://doi.org/10.1007/s11547-020-01237-4
24. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020).
25. Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19): наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 р. № 762. (в ред. наказу Міністерства охорони здоров'я України від «31» грудня 2020 року № 3094).

22. Raptis CA, Hammer MM, Short RG et al. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. *American journal of roentgenology.* 2020;15(4):839–42. (In English). DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202
23. Carotti M, Salaf F. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID 19) pneumonia: key points for radiologists. *La radiologia medica*. 2020;125:636–46. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11547-020-01237-4
24. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 5 (04/08/2020). (In Russian).
25. Providing medical assistance for treating coronavirus ailments (COVID-19): mandate of the Ministry of Health of Ukraine from April 02, 2020 № 762 (as amended by the order of the Ministry of Health Protection of Ukraine from "31" breast 2020, № 3094). (In Ukrainian).

Перспективи подальших досліджень

Попри те, що у роботі визначено основні рентгенологічні паттерни ураження легенів при коронавірусній хворобі, слід відзначити, що подібні зміни спостерігаються й при інших захворюваннях легенів. Тому в подальшому є доцільним вивчення диференційно-діагностичних критеріїв з використанням цифрового рентгенівського дослідження із томосинтезом, та у порівнянні із комп'ютерною томографією.

Prospects for further research

In spite of the fact that the paper specifies basic X-ray patterns of pulmonary involvement in coronavirus disease, it is worth pointing out that similar changes are observed in other lung diseases as well. Therefore, further it is advisable to study the differential diagnostic criteria using digital X-ray examination with tomosynthesis, and comparing with computed tomography.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly acknowledge the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this study with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, and other legal entities whose products, services, financial support may be related to or sponsored.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

Подяка

Головному лікареві комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» Пироговій І. В.

Acknowledgments

The authors are grateful to Chief Doctor of Municipal Non-profit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Specialized Dispensary of Radiation Protection of the Population" Iryna.V. Pyrohova.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Спузяк Роман Михайлович – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету, лікар-рентгенолог рентгенодіагностичного відділу радіології Державної установи «Інститут

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Spuziak Roman Mikhailovich – Candidate of Medical Science, Associate Professor of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University, Radiologist of X-ray Diagnostic Department of Radiology of SO "Grigoriev Institute for

медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: spu-roman212@ukr.net
моб.: +38 (050) 936-50-520

Внесок автора: *корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів, написання статті.*

Улько Роман Володимирович – асистент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету, лікар-рентгенолог Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення», вул. Новгородська, буд. 85, м. Харків, Україна, 61166;
e-mail: ulko1979@ukr.net
моб.: +38 (097) 930-58-97

Внесок автора: *збір матеріалу, статистична обробка даних, написання статті.*

Максімішин Олесій Володимирович – асистент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету, пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: makalevl@ukr.net
моб.: +38 (050) 632-08-84.

Внесок автора: *написання статті, переклад статті*

Степанов Ернест Павлович – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету, пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: korifey1936@ukr.net
моб.: +38 (097) 519-87-53

Внесок автора: *корегування виконаної роботи*

Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine"; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024
e-mail: spu-roman212@ukr.net
ph: +38 (050) 936-50-520

Author's contribution: *adjusting the study, analysis of the results, writing the article.*

Ulko Roman Volodymyrovych – Assistant Professor of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University, Radiologist of Municipal Non-profit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Specialized Dispensary of Radiation Protection of the Population", 85, Novhorodska Str, Kharkiv, Ukraine, 61166;
e-mail: ulko1979@ukr.net
ph: +38 (097) 930-58-97

Author's contribution*: data collecting, statistical processing, writing the article.*

Maksimishyn Olesii Volodymyrovych – Assistant Professor of Radiology and Radiation Medicine Depart-ment of Kharkiv National Medical University, 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: makalevl@ukr.net
ph: +38 (050) 632-08-84.

Author's contribution: *writing the article, translating the article.*

Stepanov Ernest Pavlovych – Candidate of Medical Science, Associate Professor of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University, 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: korifey1936@ukr.net
ph: +38 (097) 519-87-53

Author's contribution*: adjusting the study.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.91-107
УДК: 616.38-006-089.5-039.74-06:616.89-008.45/.47-07-08

Діагностика змін когнітивної функції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини, що виникають у ранньому післяопераційному періоді та їх корекція нейропротекторним препаратом

Дубівська С. С., ORCID: 0000-0003-0367-6279, e-mail: Dubovskaya@ukr.net
Григоров Ю. Б., ORCID: 0000-0003-4185-8540, e-mail: Hrigorov@ukr.net
Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Diagnosis of cognitive function changes in patients with abdominal neoplasms occurring in the early postsurgery period and management of those with neuroprotective drug

Dubivska S. S., ORCID: 0000-0003-0367-6279, e-mail: Dubovskaya@ukr.net
Hryhorov Yu. B., ORCID: 0000-0003-4185-8540, e-mail: Hrigorov@ukr.net
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:
онкохірургія, анестезія, когнітивна функція, нейропротекторна терапія, хірургічний струс.

Для цитування:
Дубівська С. С., Григоров Ю. Б. Діагностика змін когнітивної функції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини, що виникають у ранньому післяопераційному періоді та їх корекція нейропротекторним препаратом. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 2. С. 91–107. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.91-107

Для кореспонденції:
Дубівська Світлана Станіславівна
Харківський національний медичний університет, кафедра медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: Dubovskaya@ukr.net

© Дубівська С. С., Григоров Ю. Б., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Проблема аналізу діагностичних критеріїв та адекватної нейропротекторної корекції післяопераційної когнітивної дисфункції при абдомінальній онкохірургії в залежності від ступеня та структури порушень, залишається невирішеною повною мірою, чим і визначається її актуальність.

Мета роботи – оцінка стану післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини та корекція цитиколіном можливих порушень залежно від рівня показника загального когнітивного дефіциту.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на базі відділень для пацієнтів хірургічного профілю комунального закладу «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені професора О.І. Мещанінова». Для досягнення мети дослідження було обстежено 80 пацієнтів з новоутвореннями черевної порожнини, яким проводили оперативне втручання під загальною анестезією з використанням пропофолу та фентанілу.

Результати та їх обговорення. На основі проведеного комплексного клінічного дослідження й аналізу механізмів формувань післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів онкохірургічного профілю після операції з використанням загальної анестезії нами запропоновано напрямок та схема корекції післяопераційної когнітивної дисфункції з використанням розробленого клініко-діагностичного критерію, який є основним у формуванні індивідуального алгоритму ведення пацієнтів у післяопераційному періоді.

Висновки. На підставі проведеного аналізу даних про стан змін когнітивної функції, в порівнянні післяопераційного періоду з доопераційним станом, було вироблено диференційований підхід до інтенсивної нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції. Запропоновано метод інтенсивної нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів з новоутвореннями черевної порожнини, яким проводиться хірургічне втручання з використанням загальної анестезії.

Key words:
oncosurgery, anesthesia, cognitive function, neuroprotective therapy, surgical concussion.

For citation:
Dubivska SS, Hryhorov YuB. Diagnosis of cognitive function changes in patients with abdominal neoplasms occurring in the early postsurgery period and management of those with neuroprotective drug. *Ukrainian Radiological and Oncological Journal*. 2021;29(2):91–107. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.91-107

For correspondence:
Dubivska Svitlana Stanislavivna
Kharkiv National Medical University, Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Department;
4, Nauki Ave, Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: Dubovskaya@ukr.net

© *Dubivska S. S., Hryhorov Yu. B., 2021*

ABSTRACT

Background. The issue of analysis of diagnostic criteria and adequate neuroprotective management of postsurgery cognitive dysfunction in abdominal oncosurgery, depending on the degree and structure of disorders, remains unresolved, determining its relevance.

Purpose – assessing the postsurgery cognitive dysfunction in patients with neoplasms of the abdominal cavity and management of possible disorders with citicoline depending on the level of general cognitive deficit.

Materials and methods. TThe study was conducted at the premises of departments for patients of surgical profile of Municipal Institution "Kharkov City Clinical Hospital of Ambulance and Emergency Care named after Professor O.I. Meshchaninov". To achieve the aim of the study, 80 patients with abdominal neoplasms who underwent surgery under general anesthesia using propofol and fentanyl were examined.

Results and discussion. Based on the comprehensive clinical study and analysis of the mechanisms of formation of postsurgery cognitive dysfunction in patients of oncosurgical profile after surgery under general anesthesia, we suggested directions and schemes for managing postsurgery cognitive dysfunction by means of the developed clinical diagnostic criterion, which is essential in forming individual scheme of treating patients in postsurgery period.

Conclusions. Based on the analysis of data on the state of cognitive function changes, comparing the postsurgery period with the preoperative state, a differentiated approach to intensive neuroprotective therapy of postoperative cognitive dysfunction was developed. The technique of intensive neuroprotective therapy of postsurgery cognitive dysfunction in patients with abdominal neoplasms, undergoing surgery under general anesthesia, was suggested.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
20.04.2021	17.05.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профілактика стрес-індукованих уражень органів» (номер державної реєстрації 0113U002284, термін виконання 2013–2015 рр.), «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді» (номер державної реєстрації 0116U005232, термін виконання 2016–2018 рр.), «Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія у пацієнтів з пошкодженням ланок системи транспорту кисню» (номер державної реєстрації 0120U102018, термін виконання 2020–2022 рр., керівник – завідувачка кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ, доктор медичних наук, професор Волкова Ю.В.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The article is a fragment of the research projects of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Department of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine "Prevention of stress-induced organ damage" (state registration No 0113U002284, 2013-2015), "Choice of intensive care and anesthesia in patients with systemic inflammatory response syndrome" (state registration No 0116U005232, 2016-2018), "Anesthesia and intensive care in patients with damage to the oxygen transport system" (state registration No 0120U102018, 2020-2022), Head of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Department of Kharkiv National Medical University, Doctor of Medical Science, Professor Yu.V. Volkova).

ВСТУП

Щорічно в усьому світі багато пацієнтів різного віку мають необхідність у проведенні оперативного втручання з використанням препаратів для загальної анестезії. Відповідна реакція людини на загальну анестезію, операційну травму, хірургічний струс являє собою універсальну комплексну відповідь [4, 23, 29].

Вивчення впливу загальної анестезії на діяльність головного мозку людини на сьогодні є науково

INTRODUCTION

Annually, lots of patients of all ages worldwide need surgery with the use of general anesthesia drugs. The corresponding human response to general anesthesia, surgical trauma and surgical concussion represents a universal comprehensive response [4, 23, 29].

Studying the impact of general anesthesia on the human brain activity is still a scientifically feasible issue, since the drugs administered as general anesthesia primarily affect

доцільною проблемою, оскільки препарати, які використовуються для проведення загальної анестезії, першочергово впливають на головний мозок пацієнта. Загальна анестезія розглядається як фактор ризику виникнення або прискорення змін когнітивної функції. При цьому, структура та ступінь впливу препаратів для загальної анестезії на центральну нервову систему пов'язані з глибиною та тривалістю наркозу у кожному конкретному випадку [4, 7, 24, 41, 42, 49, 53, 56]. Загальна анестезія може бути фактором виникнення різних уражень нервової системи у післяопераційному періоді [28, 39, 42, 46, 62]. Ймовірно, перші відомості про наявність когнітивної дисфункції після загальної анестезії з'явилися у 1955 році [29, 38, 41]. Відкритим питанням є можливість ранньої діагностики післяопераційної когнітивної дисфункції та ранньої нейропротекторної терапії вже перших проявів когнітивної дисфункції. Частота виникнення ранніх проявів післяопераційної когнітивної дисфункції становить від 10 до 30% спостережень у пацієнтів після операції, стійкі прояви післяопераційної когнітивної дисфункції – від 1 до 10% [2, 18, 22, 34, 43, 55].

Переконливі дані були отримані у проспективному рандомізованому дослідженні International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction – ISPOCD1 (1998) та ISPOCD2 (2000), де було дослідним шляхом визначено наявність стійких проявів післяопераційної когнітивної дисфункції у 6,2% пацієнтів середнього віку та у 14% пацієнтів похилого віку [45, 55, 57].

Серед факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції у даної групи пацієнтів є: відношення пацієнта до свого основного захворювання, вплив самих препаратів загальної анестезії, хірургічна напруга та травма, наявність супутніх хронічних цереброваскулярних захворювань, тривалість загальної анестезії під час оперативного втручання, вік та освіта пацієнта [6, 41, 47, 48, 62]. Так, автор Бунятян О.О. (1995 р.), визначив поняття «Операційний стрес» як сукупність патофізіологічних змін в організмі людини, що викликані змінами метаболізму і запальними імунними реакціями, індукованими операційною травмою. Системна відповідь організму людини на хірургічну травму полягає в активації симпатичної нервової системи, секреції гормонів гіпофіза, інсулінорезистентності, продукції цитокінів, реакції гострої фази, нейтрофільному лейкоцитозі, проліферації лімфоцитів [3, 30].

На виникнення когнітивних порушень у даних пацієнтів впливає багато біохімічних та патофізіологічних механізмів: метаболічні, гемореологічні, гіпоксичні, токсичні, що призводять до пошкодження стінок церебральних судин на рівні мікроциркуляції [29, 50, 54, 61]. Відомо, що препарати для загальної анестезії викликають зміни перфузії головного мозку, які в подальшому призводять до різноманітних порушень вищої нервової системи в післяопераційному періоді [4, 5, 18, 26, 52]. Післяопераційні зміни когнітивної функції деякі автори пояснюють наслідком апоптозу під впливом препаратів для загальної анестезії, особливо при великих дозах та тривалих операціях [42, 22, 31, 38].

the patient's brain. General anesthesia is considered as a risk factor for occurring or accelerating changes in cognitive function. In this case, the structure and degree of influence of general anesthesia drugs on the central nervous system is associated with the depth and duration of anesthesia in each case [4, 7, 24, 41, 42, 49, 53, 56]. General anesthesia can be a factor of occurrence of various lesions of the nervous system in the postsurgery period [28, 39, 42, 46, 62]. Probably, the first evidence of cognitive dysfunction after general anesthesia appeared in 1955 [29, 38, 41]. The question of the possibility of early diagnosis of postoperative cognitive dysfunction and early neuroprotective therapy of the first manifestations of cognitive dysfunction remains open. The frequency of early manifestations of postoperative cognitive dysfunction is observed in 10% to 30% of the patients after surgery, persistent manifestations of postoperative cognitive dysfunction – from 1% to 10% of patients after surgery [2, 18, 22, 34, 43, 55].

The convincing data were obtained via a prospective randomized study of the International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction – ISPOCD1 (1998) and ISPOCD2 (2000), which made it possible to reveal persistent manifestations of POCD in 6.2% of middle-aged and 14% of elderly patients [45, 55, 57].

The risk factors of cognitive dysfunction in this group of patients include: a patient's attitude to his/her underlying disease, impact of general anesthesia, surgical stress and trauma, concomitant chronic cerebrovascular disease in a patient, duration of general anesthesia while surgery, age and education of a patient [6, 41, 47, 48, 62]. Thus, the author (Bunyatyan A.A., 1995) defined the concept of "Surgical stress" as a set of pathophysiological changes in the human body caused by changes in metabolism and inflammatory, immune reactions induced by surgical trauma. The systemic response of the human body to surgical trauma is activating the sympathetic nervous system, secretion of pituitary hormones, insulin resistance, cytokine production, acute phase reaction, neutrophilic leukocytosis, lymphocyte proliferation [3, 30].

The occurrence of cognitive disorders in these patients is influenced by many biochemical and pathophysiological mechanisms: metabolic, hemorheological, hypoxic, toxic, leading to damage of the cerebral vessel walls at microcirculation level [29, 50, 54, 61]. By themselves, drugs for general anesthesia cause changes in brain perfusion, which subsequently result in various disorders of the higher nervous system in the postoperative period in patients [4, 5, 18, 26, 52]. Postoperative changes in cognitive function are explained by a number of authors as a consequence of apoptosis, under the influence of drugs for general anesthesia, especially at high doses and long operations [42, 22, 31, 38].

In the study, cognitive dysfunction in these patients is mainly manifested by impaired memory, attention, speech, arithmetic, spatial orientation, reduced abstract thinking, slow thinking [4, 5, 18, 33, 38, 39, 44, 57].

The aging process itself is of great importance. Scientific studies show a discrepancy between the subjective complaints of elderly patients and memory

Під час дослідження було встановленно, що когнітивна дисфункція у пацієнтів проявляється переважно порушенням пам'яті, уваги, мови, рахування, просторової орієнтації, зниженням можливостей до абстрактного мислення, уповільненням мислення [4, 5, 18, 33, 38, 39, 44, 57].

Велике значення має сам процес старіння людини. Наукові дослідження свідчать про невідповідність між суб'єктивними скаргами пацієнтів похилого віку на порушення пам'яті і реальною здатністю до запам'ятовування. При різних станах депресії можуть розвиватися вторинні когнітивні порушення [5, 7, 22, 25, 34, 39, 40]. Під час старіння людини виникають відповідні обмінні, структурні та функціональні зміни психіки та поведінки людини [27, 31, 34, 37]. У 1994 р. Міжнародною психогеріатричною асоціацією при ВООЗ був запропонований термін «вікове когнітивне зниження» (англ. Aging-Associated cognitive decline) для визначення ослаблення пам'яті та уваги вікового характеру [5, 7, 22, 25, 27, 31, 34, 39, 40, 58]. Здатність до запам'ятовування в осіб старше 50 років залежить від віку парадоксальним чином: значне погіршення пам'яті спостерігається на початковому етапі старіння, в подальшому ж (приблизно у віці від 65 до 75 років) літні люди демонструють більш вищу мнестичну здатність, що наближається до значень рівня середнього віку [27, 31, 34, 39, 40, 58, 59, 60].

Післяопераційна когнітивна дисфункція різноманітна за клінічними проявами і значною мірою впливає на результати кожної операції. На жаль, на сучасному етапі питання етіології, патогенезу, діагностики, профілактики та лікування післяопераційної когнітивної дисфункції ще далекі від повного вирішення [8, 23, 26, 30, 32, 51].

Розуміння головних механізмів, що виникають після загальної анестезії під час оперативного втручання на стан когнітивної функції, дозволяє сформувати фармакологічні напрямки підтримки у пацієнтів когнітивної функції, яка може погіршитися після операції. Проведені вченими дослідження вказують, що механізми, які призводять до пошкодження нейронів та які забезпечують нейрональну пластичність, мають відповідну послідовність. Такі знання вказують на можливість надання адекватної нейропротекції та стимуляції пластичності з використанням препаратів групи цитиколінів. Автори підкреслюють, що у даної категорії хворих необхідно використовувати цитиколін та холін. На сучасному етапі немає єдиного підходу до ведення пацієнтів з когнітивними змінами у післяопераційному періоді [1, 20, 21, 23, 29, 36, 38, 53]. Таким чином, проблема діагностики та адекватної нейропротекторної корекції цитиколінами післяопераційної когнітивної дисфункції залишається невирішеною повною мірою, чим і визначається її актуальність.

Мета роботи – оцінка стану післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини та корекція цитиколіном можливих порушень залежно від рівня показника загального когнітивного дефіциту.

impairment and the actual ability to remember. In various states of depression, secondary cognitive impairment may develop [5, 7, 22, 25, 34, 39, 40]. During human aging, there are corresponding metabolic, structural and functional changes in the human mind and behavior [27, 31, 34, 37]. In 1994, the International Psychogeriatric Association of the WHO proposed the term "age-related cognitive decline" (English Aging-Associated cognitive decline) to define age-related weakening of memory and attention [5, 7, 22, 25, 27, 31, 34, 39, 40, 58]. The ability to memorize in people over 50 years of age depends paradoxically: a significant deterioration in memory is observed at the initial stage of aging, then (approximately at the age of 65 to 75) the elderly show higher mnestic ability, reaching the values of the average age level [27, 31, 34, 39, 40, 58, 59, 60].

Postoperative cognitive dysfunction varies in clinical manifestations and significantly affects the outcomes of each operation. Unfortunately, at the present stage, the issues of etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction are still far from being completely solved [8, 23, 26, 30, 32, 51].

Understanding the main mechanisms occurring after general anesthesia during surgery and the state of cognitive function makes it possible to form pharmacological directions to support the cognitive function in patients which can deteriorate after surgery. The study conducted by scientists indicates that the mechanisms leading to neuronal damage and providing neuronal plasticity have a certain sequence. Such knowledge indicates the possibility of providing adequate neuroprotection and stimulation of plasticity with the use of drugs of the cytocolin group. The authors emphasize the use of citicoline and choline among other neuroprotective drugs in this category of patients. At the present stage, there is no single approach to the management of patients with cognitive changes in the postoperative period [1, 20, 21, 23, 29, 36, 38, 53]. Thus, the issue of diagnosis and adequate neuroprotective correction by cytocolines of postoperative cognitive dysfunction in patients remains unresolved, determining its relevance.

Purpose – assessing the postsurgery cognitive dysfunction in patients with neoplasms of the abdominal cavity and management of possible disorders with citicoline depending on the level of general cognitive deficit.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Дослідження було проведено на базі відділень для пацієнтів хірургічного профілю комунального закладу «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені професора О.І. Мещанінова» (2009–2019 рр.). Для досягнення мети дослідження було обстежено 80 пацієнтів з новоутвореннями черевної порожнини, яким проводили оперативне втручання під загальною анестезією з використанням пропофолу та фентанілу.

Оперативне втручання досліджуваним пацієнтам проведене з приводу гострої кишкової непрохідності, зумовленої злоякісними пухлинами товстої кишки різноманітної локалізації. Їм були виконані паліативні та радикальні оперативні втручання в ургентному порядку.

Критеріями включення були вік від 50 до 80 років незалежно від статі, наявність онкохірургічного втручання з використанням знеболювання – загальна багатокомпонентна анестезія зі штучною вентиляцією легенів і тотальною міоплегією, можливість продуктивного контакту в момент госпіталізації, отримання інформованої згоди, відсутність в анамнезі хвороби крові, алкоголізму, психічних розладів, алергічних реакцій.

Критеріями не включення були повторна операція, діагностоване захворювання центральної нервової системи, залежність від ліків, наркотиків, алкоголю, відмова пацієнта або його родичів від участі в дослідженні.

Всі пацієнти розподілялись на 2 групи в залежності від віку пацієнтів за шкалою ВООЗ, яким проводиться оперативне втручання з використанням загальної анестезії: 1-ша група (n=39) – пацієнти середнього віку (50–59 років); 2-га група (n=41) – пацієнти похилого та старечого віку (60–80 років).

Пацієнтам призначався нейропротекторний препарат за схемою, згідно з отриманим нами патентом. За 30 хвилин до закінчення операції, повторно через 12 годин після операції та щоденно протягом 5 діб внутрішньовенно крапельно в дозі 1000 мг, розчинений у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводився цитиколін [12–14].

Оцінка стану пацієнтів перед хірургічним втручанням була ASA II, відповідно до системи класифікації фізичного статусу пацієнтів Американського товариства анестезіологів (ASA, 1941). Відповідно до класифікації операційно-анестезіологічного ризику (В.А. Гологорський, 1982) оцінка стану пацієнтів була 2 Б. Точками контролю обстеження були доба до операції та 1-ша, 7-ма, 30-та доба від моменту операції.

Дизайн дослідження

Визначити стан когнітивної функції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини шляхом проведення п'яти нейропсихологічних тестів. З'ясувати динаміку змін функції в обраних точках контролю, звернувши увагу на структуру порушень. Розрахувати

MATERIAL AND METHODS

The study is a fragment of the research project of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Department of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

The study was conducted at the premises of departments for patients of surgical profile of Municipal Institution "Kharkov City Clinical Hospital of Ambulance and Emergency Care named after Professor O.I. Meshchaninov" (2009–2019). To achieve the aim of the study, 80 patients with abdominal neoplasms who underwent surgery under general anesthesia using propofol and fentanyl were examined.

Surgical intervention in the studied patients was performed for acute intestinal obstruction caused by malignant tumors of the colon of various localizations. In this regard, palliative and radical surgical interventions were performed urgently.

Inclusion criteria were the age 50 to 80, regardless of gender, the presence of oncological surgery using analgesia – general multicomponent anesthesia with artificial ventilation and total myoplegia, the possibility of productive contact at the time of hospitalization, obtaining informed consent, no history of blood disease mental disorders, allergic reactions. Criteria for non-inclusion were reoperation, diagnosed disorders of the central nervous system disease, addiction to drugs, narcotics, alcohol, and refusal of the patient or his relatives to participate in the study.

All patients were divided into 2 groups depending on the age of patients on the WHO scale, who underwent surgery using general anesthesia: Group 1 (n = 39) represented by middle-aged patients (50–59 years); Group 2 (n = 41) include elderly and senile patients (60–80 years).

Patients were prescribed a neuroprotective drug according to the scheme, as indicated in our patent. Dissolved in 200 ml of 0.9% sodium chloride solution, citicoline was administered intravenously in a dose of 1000 mg, 30 minutes before the end of the operation, within 12 hours after the operation and daily for 5 days [12, 13, 14].

The assessment of patients' condition before surgery was ASA II, according to the American Society of Anesthesiologists' Classification of the Physical Status of Patients (ASA, 1941). According to the classification of surgical-anesthesiological risk (V.A. Gologorsky, 1982) the patients' condition was assessed as 2 B. The control points of the examination were the day before surgery and the 1st, 7th, 30th day after surgery.

Study design

To assess the state of cognitive function in patients with abdominal neoplasms by conducting five neuropsychological tests. To figure out the changes in the function at selected control points, paying attention to the structure of violations, over time. To calculate the rate of

показник загального когнітивного дефіциту для визначення доцільності нейропротекторної корекції. Провести корекцію когнітивних порушень цитиколіном та провести діагностику когнітивних змін у точках контролю, які відбулися під впливом лікування.

Для оцінки стану когнітивної функції пацієнтів були використані нейропсихологічні тести: шкала MMSE (Mini-Mental State Examination, MMSE), методика запам'ятовування 10 слів А.Р. Лурія, батарея лобної дисфункції (FAB), тест малювання годинника, методика Шульте [19, 24, 35].

Використовували запатентований нами розрахунковий метод – показник загального когнітивного дефіциту. Визначення даного показника дає можливість отримати кількісну характеристику стану когнітивної сфери. Показник загального когнітивного дефіциту розраховується за середньою сумою значень процентного відхилення від норми результатів дослідження п'яти тестів когнітивних порушень. Визначаються величини процентних відхилень кожного результату дослідження від норми по кожному з п'яти нейропсихологічних тестів. Із суми отриманих результатів тестів отримується середнє арифметичне значення, яке є показником загального когнітивного дефіциту. Враховуючи діапазон нормальних значень нейропсихологічних тестів, який переважно має 20% відхилення, нами вказано діапазон зміни показника загального когнітивного дефіциту 20%, як критерій необхідності проведення лікувальної корекції у кожного конкретного пацієнта на кожному етапі досліджень [12–15].

Всі значення надані у вигляді M ± m. Для оцінки достовірності відмінностей використовували *t*-критерій Стьюдента, при p=0,05 відмінності вважали статистично достовірними. Наявність кореляцій між отриманими показниками визначали за критерієм Пірсона. Всі математичні операції і графічні побудови проведені з використанням програмних пакетів «Microsoft Office XP»: «Microsoft XP Home» і «Microsoft Excel XP» (номери ліцензій: 00049153409442 та 74017640000010657664 відповідно).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У доопераційному періоді за допомогою тесту за шкалою MMSE встановлено, що результати в усіх пацієнтів були нижче на 9,7% від максимально ймовірного значення за тестом. У пацієнтів 1-ї групи – на 9,6%, 2-ї групи – на 15,4%. Динаміка змін показника тесту MMSE залежала від віку пацієнтів.

В усіх пацієнтів у доопераційному періоді результати тесту FAB були на 7,5% нижче від максимально ймовірного значення за тестом. У пацієнтів 1-ї групи – на 3,8%, 2-ї групи – на 16,1%. Результати тесту FAB також змінювались залежно від віку пацієнтів.

В усіх пацієнтів результати тесту малювання годинника були на 4,0% нижче від максимально ймовірного значення. У пацієнтів 1-ї групи на 2,0% нижче від максимально ймовірного значення за тестом, у пацієнтів 2-ї групи – на 8,0%. Результати тесту малювання годинника залежали від віку пацієнтів, особливо у пацієнтів 2-ї групи.

total cognitive deficit to determine the feasibility of neuroprotective correction. To manage cognitive impairment with citicoline and diagnose cognitive changes in control points that occurred under the influence of treatment.

Neuropsychological tests were used to assess the state of patients' cognitive function: MMSE scale (Mini-Mental State Examination, MMSE), A.R. Luria 10 words test, Frontal Assessment Battery (FAB), clock drawing test, Schulte test [19, 24, 35].

Our patented calculation method, that is an indicator of total cognitive deficit, was used. Assessing this indicator makes it possible to obtain a quantitative description of the state of the cognitive sphere. The total cognitive deficit is calculated from the average sum of the percentage deviations from the norm of the results of the study of five tests of cognitive impairment. The percentage deviations of each test result from the norm for each of the five neuropsychological tests were determined. From the sum of the obtained test results, the arithmetic mean value, which is an indicator of total cognitive deficit, is obtained. Given the range of normal values of neuropsychological tests, which mainly has a 20% deviation, we indicated the range of changes in the total cognitive deficit of 20% as a criterion for the need for therapeutic correction in each patient at each stage of research [12, 13, 14, 15].

All values are given as M ± m. To assess the significance of differences Student's t-test was used, at p = 0.05 differences were considered statistically significant. The presence of correlations between the obtained indicators was determined by Pearson's test. All mathematical operations and graphical constructions were performed using the software packages Microsoft Office XP: Microsoft XP Home and Microsoft Excel XP (license: 00049153409442 and 74017640000010657664, respectively).

RESULTS OF THE RESEARCH

In the preoperative period in the study of cognitive function using the MMSE test, the results in all patients were lower by 9.7% of the maximum probable value of the test. Patients of Group 1 by 9.6%, Group 2 – by 15.4%. The changes in the MMSE over time depended on the age of patients.

In all patients in the preoperative period, the results of the FAB test were 7.5% lower than the maximum probable value of the test. In patients of Group 1 – by 3.8%, Group 2 – by 16.1%. FAB test results also varied depending on the age of the patients.

In all patients, the results of the clock drawing test were 4.0% lower than the maximum probable value. Patients of Group 1 are 2.0% lower than the maximum probable value on the test, patients of Group 2 – by 8.0%. The results of the clock drawing test depended on the age of the patients, especially in patients of Group 2.

The results of A.R. Luria 10 words test had a significant dependence (p <0.02) and were 21.4% lower than the

Результати тесту 10 слів А.Р. Лурія мали достовірну залежність (p<0,02) та були на 21,4% нижче від максимально ймовірного значення за тестом, у пацієнтів 1-ї групи на 19,0%, 2-ї групи – на 38,0%. Отримані показники тесту залежали від віку пацієнтів.

Отримані нами результати проби Шульте були достовірно (p<0,01) на 5,5% нижче від максимально ймовірного значення за тестом. У пацієнтів 1-ї групи – на 8,2% нижче, 2-ї групи – на 18,3% нижче. Отримані дані проби Шульте залежали від віку пацієнтів.

У пацієнтів у доопераційному періоді середній показник загального когнітивного дефіциту становив 14% (у пацієнтів 1-ї групи дорівнював 8,52%, у пацієнтів 2-ї групи – 19,38%).

Проведено аналіз результатів післяопераційної когнітивної функції у групах хворих після оперативного втручання (таблиця 1).

maximum probable value on the test. In patients of Group 1 the results were 19.0%, in Group 2 – by 38.0%, respectively. The test results obtained depended on the age of the patients.

The Schulte test results obtained by us were significantly (p <0.01) 5.5% lower than the maximum probable test value. In patients of Group 1 – 8.2% lower, Group 2 – 18.3% lower. The Schulte test data obtained depended on the age of the patients.

In all patients in the preoperative period, the result of the total cognitive deficit was 9.68%. In patients of Group 1 it was equal to 8.52%, in patients of Group 2 – 19.38%

The analysis of the results of postoperative cognitive function in groups after surgery (Table 1).

The analysis of the results of the study of the state of cognitive function after surgery at different times of the study in patients of oncosurgical profile, of different ages, who underwent surgery using general anesthesia.

Таблиця 1. Показники стану когнітивної функції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини
Table 1. Cognitive function values in patients with neoplasms of the abdominal cavity

Показник / Index	Етапи / Stages	1 група / Group 1	2 група / Group 2
MMSE, бали MMSE, scores	До операції Before surgeryn	26,9±0,9	25,3±1,5
	1 доба / day 1	25,6±1,1	19,2±1,7*
	7 доба / days 7	26,6±1,1	21,3±1,6*
	30 доба / days 30	26,9±1,1	23,6±1,3
FAB, бали / FAB, scores	До операції Before surgery	17,4±0,7	15,2±1,5
	1 доба / day 1	16,3±1,0	11,2±1,7*
	7 доба / days 7	17,0±0,9	12,5±1,1*
	30 доба / days 30	17,1±0,2	14,6±1,7
Тест малювання годинника Clock drawing test	До операції Before surgery	9,7±0,2	9,1±0,8
	1 доба / day 1	8,2±1,0	7,1±0,9
	7 доба / days 7	8,6±0,9	8,0±0,6
	30 доба / days 30	9,3±0,5	9,0±0,6
Тест 10 слів А.Р. Лурія A.R. Luria 10 words test	До операції Before surgery	8,0±0,6	6,1±0,6*
	1 доба / day 1	6,8±0,5*	4,9±0,6*
	7 доба / days 7	7,6±0,3*	5,6±0,8*
	30 доба / days 30	7,9±0,1*	6,0±0,5*
Проба Шульте, секунди Schulte's test, seconds	До операції Before surgery	54,2±1,4*	58,9±1,4*
	1 доба / day 1	70,0±1,1*	89,1±1,5*
	7 доба / days 7	62,6±1,4*	82,2±1,4*
	30 доба / days 30	54,0±1,1*	59,9±1,2*
Показник загального когнітивного дефіциту, % General cognitive deficit, %	До операції Before surgery	8,7±0,3	19,1±0,3
	1 доба / day 1	21,1±0,4	45,6± 0, 4
	7 доба / days 7	15,9±0,4	35,9±0,3
	30 доба / days 30	10,4±0,3	25,9±0,2

Примітки: * – p < 0,01 при порівнянні з показниками до операції.
Notes: * – p <0,01 when compared with indicators before surgery.

На 1-шу добу після операції результати значень тесту MMSE значно погіршились порівняно зі значеннями до операції. Значне достовірне (p<0,01) погіршення було у пацієнтів 2-ї групи – на 23,3% від значень до операції. Протягом 30 діб показники тесту MMSE достовірно (p<0,01) покращились, але повністю не відновились (5,92% від значень до операції). Менше зниження значень тесту MMSE на 1-шу добу спостерігалось у пацієнтів 1-ї групи (1,4% від значень до операції), які повністю відновились протягом 30 діб після операції.

Після операції на 1-шу добу результати значень тесту FAB достовірно (p<0,01) погіршились порівняно зі значеннями до операції, більш значно у пацієнтів 2-ї групи (25,8% від рівня до операції). Протягом 30 діб стан показників тесту FAB достовірно (p<0,01) покращився (4,63% від значень до операції), спостерігалось більш швидке покращення на 7-му добу і зберігалось протягом 30 діб (1,15% від значень до операції). На 30-ту добу дослідження найкраще відновлення показників тесту до доопераційно рівня було у пацієнтів 1-ї групи. Показники тесту FAB з 1-ї доби поступово відновлювались у кожній групі, з майже повним відновленням до доопераційних значень у пацієнтів 1-ї групи. Показники тесту FAB після операції мали пропорційну залежність від віку в усі строки дослідження – на 1-шу добу 10,0% та 37,7% – відповідно, на 7-му добу 5,0%, 30,5% та через 30 діб 5,0%, 20,0% відповідно.

На 1-шу добу після операції результати тесту малювання годинника погіршились порівняно зі значеннями до операції, і більш значно у пацієнтів 2-ї групи – 22,8%. Показники тесту малювання годинника з 1-ї доби поступово відновлювались у кожній групі, але майже повного відновлення до значень, які були до операції, у пацієнтів не відбулося. Показники тесту малювання годинника після операції від максимально ймовірного результату в усі строки дослідження мали пропорційну залежність від віку – на 1-шу добу 14,0%, 29,0% відповідно по групах, на 7-му добу 12,0%, 19,0%, через 30 діб 7,0%, 10,0% відповідно. У пацієнтів усіх груп в усі строки спостережень суттєвої різниці швидкості відновлення не спостерігалось, відновлення було поступовим, але не повним.

За результатами тесту 10 слів А.Р. Лурія на 1-шу добу бачимо достовірне (p<0,01) погіршення результатів від значень за тестом до операції, і також більш суттєво у пацієнтів 2-ї групи (19,8% від рівня до операції). На 30-ту добу дослідження достовірне (p<0,01) відновлення показників було у пацієнтів обох груп.

Показники тесту 10 слів А.Р. Лурія з 1-ї доби поступово відновлювались у кожній групі, але повністю відновились до доопераційних значень у пацієнтів 1-ї групи. Ці показники після операції в усі строки дослідження мали пропорційну залежність від віку пацієнтів – на 1-шу добу (32,0%, 51,0% відповідно груп пацієнтів), на 7-му добу (26,0%, 44,0%), на 30-ту – (21,0%, 40,0% відповідно). У пацієнтів обох груп в короткі строки спостережень суттєвої різниці швидкості відновлення показників за тестом не було, воно було поступовим, з повним відновленням до показників за даним тестом на рівень показників до операції.

On the 1st day after the operation, the results of the MMSE test values significantly deteriorated from the values before the operation. Significant (p <0.01) deterioration was in patients of Group 2 – by 23.3% of the values before surgery. Within 30 days, the MMSE test significantly improved (p <0.01), but did not fully recover (5.92% of preoperative values). The smallest decrease in MMSE test values on the 1st day was observed in patients of Group 1 (1.4% of the values before surgery) and completely recovered within 30 days after surgery.

After the operation on the 1st day, the results of the FAB test values significantly (p <0.01) worsened from the values before the operation, more significantly in patients of Group 2 (25.8% of the level before the operation). Within 30 days, the condition of the FAB test significantly (p <0.01) improved (4.63% of preoperative values). But a faster improvement was observed on the 7th day and persisted for 30 days (1.15% of preoperative values). On the 30th day of the study, the best recovery of the test level to the level before surgery was in patients of Group 1. Deterioration of FAB test scores from day 1 gradually recovered in each group, with almost complete recovery to preoperative values in patients of Group 1. FAB test scores after surgery were proportional to age in all periods of the study, on the 1st day: 10.0% and 37.7% – respectively, on the 7th day: 5.0%, 30.5% and through 30 days: 5.0%, 20.0%, respectively.

On the 1st day after surgery, the results of the clock drawing test deteriorated from the values before surgery, more significantly in patients of Group 2 – 22.8%. Deterioration of the clock drawing test from the 1st day was gradually restored in each group, but almost complete recovery to the values that were before surgery in patients did not occur. Indicators of the test of drawing the clock after surgery from the maximum probable result in all terms of the study were proportional to age on the 1st day: 14.0%, 29.0%, respectively, by groups, on the 7th day: 12.0%, 19 , 0%, after 30 days: 7.0%, 10.0%, respectively. In patients of all groups at all times of observation, no significant difference in the rate of recovery was observed, recovery was gradual but not complete.

According to the results A.R. Luria 10 words test on the 1st day there is a significant (p <0.01) deterioration of the results from the values of the test before surgery, more significantly in patients of Group 2 (19.8% of the level before surgery). On the 30th day of the study, significant (p <0.01) recovery was in patients of the 1st and 2nd groups.

Deterioration of A.R. Luria 10 words test scores from the 1st day was gradually restored in each group, but completely recovered to preoperative values in patients of Group 1. The scores of A.R. Luria 10 words test after surgery in all periods of the study were proportional to the age of patients on the 1st day (32.0%, 51.0%, respectively, groups of patients), on the 7th day (26.0%, 44.0%), on the 30th – (21.0%, 40.0%, respectively). In patients of both groups in short terms of supervision there was no essential difference of speed of recovery of indicators on the test, it was gradual, with full recovery to indicators on the given test on level before operation.

У дослідженні результатів проби Шульте на 1-шу добу після операції можна виділити достовірне (p<0,01) погіршення результатів від значень до операції, більш виразно у пацієнтів 2-ї групи (51,2% від рівня до операції). Показники проби Шульте з 1-ї доби поступово відновлювались у кожній групі, але майже повністю достовірно (p<0,01) відновились у пацієнтів 2-ї групи. Показники проби Шульте після операції відрізнялись від максимально ймовірного результату за тестом в усі строки дослідження та мали пропорційну залежність від віку пацієнтів – на 1-шу добу (40,2%, 78,8% відповідно груп), на 7-му добу (24,8%, 64,8%), на 30-ту добу – (7,8%, 38,2% відповідно). У пацієнтів усіх груп в короткі строки спостережень суттєвої різниці швидкості відновлення показників проби Шульте не було, воно було поступовим, з повним відновленням до рівнів когнітивних порушень за даним тестом на рівень показників до операції.

Проведено аналіз результатів ефективності лікування цитиколіном післяопераційної когнітивної функції в групах хворих після оперативного втручання (табл. 2).

In the study on the 1st day after surgery, the results of Schulte test can be found significant (p <0,01) deterioration of the results from the values before surgery, more pronounced in patients of Group 2 (51.2% of the level before surgery). Deterioration of Schulte test from the 1st day was gradually restored in each group, but almost completely (p <0.01) was restored in patients of Group 2. The parameters of Schulte test after surgery differed from the maximum probable test result in all periods of the study and had a proportional dependence on the age of patients on the 1st day (40.2%, 78.8%, respectively, groups), on the 7th day (24, 8%, 64.8%), on the 30th day – (7.8%, 38.2%, respectively). In patients of all groups in the short-term observations, there was no significant difference in the rate of recovery of Schulte test; it was gradual, with complete recovery to the level of cognitive impairment in this test to the level of values before surgery.

The analysis of the results of the effectiveness of citicoline treatment of postoperative cognitive function in groups of patients after surgery (Table 2).

Таблиця 2. Показники стану когнітивної функції у хворих з новоутвореннями черевної порожнини після лікування цитиколіном

Table 2. Cognitive function values in patients with neoplasms of the abdominal cavity after citicoline treatment

Показник / Index	Етапи / Stages	1 група / Group 1	2 група / Group 2
MMSE, бали MMSE, scores	До операції Before surgeryn	26,9±0,9	25,3±1,5
	1 доба / day 1	26,6±1,5	21,7±1,3*
	7 доба / days 7	27,6±0,9	24,6±1,3
	30 доба / days 30	27,6±1,1	26,7±1,0
FAB, бали FAB, scores	До операції Before surgeryn	17,4±0,7	15,2±1,5
	1 доба / day 1	16,8±0,5	13,9±0,5*
	7 доба / days 7	17,3±0,6	14,6±0,6*
	30 доба / days 30	17,1±0,5	15,6±0,4*
Тест малювання годинника Clock drawing test	До операції Before surgeryn	9,7±0,2	9,1±0,8
	1 доба / day 1	9,3±0,3	7,6±0,6*
	7 доба / days 7	9,4±0,2	8,4±0,6
	30 доба / days 30	9,4±0,2	9,4±0,3
Тест 10 слів А.Р. Лурія A.R. Luria 10 words test	До операції Before surgeryn	8,0±0,6	6,1±0,6*
	1 доба / day 1	7,7±0,5	5,3±0,3*
	7 доба / days 7	8,0±0,5	6,0±0,5*
	30 доба / days 30	8,8±0,5	6,7±0,3*
Проба Шульте, секунди Schulte's test, seconds	До операції Before surgeryn	54,2±1,4*	58,9±1,4*
	1 доба / day 1	69,3±1,1*	83,5±1,4*
	7 доба / days 7	59,4±1,3*	77,3±1,4*
	30 доба / days 30	54,2±1,5*	60,1±1,2*
Показник загального когнітивного дефіциту, % General cognitive deficit, %	До операції Before surgeryn	8,7±0,3	19,1±0,3
	1 доба / day 1	17,3±0,4	39,8± 0,6
	7 доба / days 7	10,9±0,6	30,9±0,3
	30 доба / days 30	7,4±0,4	17,6±0,4

Примітки: * – p < 0,01 при порівнянні з показниками до операції.
Notes: * – p <0,01 when compared with indicators before surgery.

У пацієнтів на фоні проведеної схеми лікування цитиколіном на 1-шу добу після операції результати значень тесту MMSE погіршились від значень до операції. Суттєве достовірне (p<0,013) погіршення значень тесту було у пацієнтів 2-ї групи (14,2% від значень до операції). Вже на 7-му добу стан показників тесту MMSE у пацієнтів покращився, але у пацієнтів 2-ї групи повністю не відновився (4,7% від значень до операції). У пацієнтів 1-ї групи результат став краще від значень до операції на 1,8%. На 30-ту добу стан показників тесту MMSE покращився, і слід відзначити, що у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп він став вище від значень до операції (2,6% та 6,3% відповідно по групах).

Показники тесту MMSE з 1-ї доби поступово відновлювались у кожній групі, відзначалося їх покращення від доопераційних значень в обох групах пацієнтів. Показники тесту MMSE після операції відрізнялись від максимально ймовірного результату за даним тестом на 7-му добу на 8,0%, 19,6% відповідно по групах та на 30-ту добу на 7,3%, 10,3%, після операції вони мали пропорційну залежність від віку пацієнтів, а на 1-шу добу не мали пропорційної залежності від віку пацієнтів. У пацієнтів 1-ї групи на фоні схеми лікування динаміка погіршення стану когнітивної функції спостерігалась меншою мірою, зі швидким відновленням та покращенням.

Під час дослідження було виявлено, що у пацієнтів на фоні схеми лікування цитиколіном на 1-шу добу після операції результати тесту FAB достовірно (p<0,01) погіршились від значень до операції, більш значно у пацієнтів 2-ї групи (9,2% від рівня до операції), на 7-му добу достовірно (p<0,01) покращились (3,3% від значень до операції). У пацієнтів 1-ї групи покращення показника на 7-му добу після операції зберігалось і на 30-ту добу. Показники тесту FAB після операції на фоні призначення нейропротекторної терапії відрізнялись від максимально ймовірного результату за тестом в усі строки дослідження та мали пропорційну залежність від віку пацієнтів – на 1-шу добу на 6,1%, 23,8% нижче відповідно по групах, на 7-му добу на 4,4%, 18,8%, на 30-ту добу на 4,4%, 12,7% відповідно.

Отримані зміни когнітивної функції на фоні нейропротекторної терапії за результатами даного тесту можливо пов'язані з віковими особливостями пластичності когнітивної функції та виснаженням компенсаторних можливостей.

На 1-шу добу після операції на фоні нейропротекторної терапії результати значень тесту малювання годинника погіршились від значень до операції, достовірно (p<0,01) більше у пацієнтів 2-ї групи (22,0% від рівня до операції), на 30-ту добу достовірно (p<0,01) значення відновились до рівня до операції. Показники тесту малювання годинника після операції на фоні призначення нейропротекторного препарату відрізнялись від максимально ймовірного результату в усі строки дослідження та мали пропорційну залежність від віку пацієнтів – на 1-шу добу на 6,0%, 22,0% відповідно груп, на 7-му добу на 5,0%, 18,0% та на 30-ту добу на 4,0%, 5,0% відповідно. У пацієнтів обох груп в усі терміни спостережень на фоні нейропротекторної

The study analyzed the results of treatment effectiveness against the background of the inclusion of a neuroprotective drug in the standard scheme of postoperative intensive care.

In patients on the background of the treatment regimen on the 1st day after surgery, the results of MMSE test values deteriorated from pre-surgery values. Significant (p <0.013) deterioration of test values was in patients of Group 2 (14.2% of pre-surgery values). Already on the 7th day, the condition of the MMSE test in patients improved, but did not fully recover in patients of Group 2 (4.7% of pre-surgery values). In patients of Group 1 the result was better from the values before surgery by 1.8%. On the 30th day, the condition of MMSE test indicators improved, which should be noted, in patients of Group 1 and Group 2 it became higher than the values before surgery (2.6% and 6.3%, respectively, by groups).

Deterioration of MMSE test scores from day 1 gradually recovered in each group, with improvement from preoperative values in both groups of patients. The indicators of the MMSE test after surgery differed from the maximum probable result of this test on the 7th day by: 8.0%, 19.6%, respectively, by groups and on the 30th day by: 7.3%, 10.3%, after surgery, they were proportional to the age of the patients, and on the 1st day they were not proportional to the age of the patients. In patients of Group 1 against the background of the treatment regimen, the dynamics of deterioration of cognitive function was observed to a lesser extent, with rapid recovery and improvement.

In the study in patients on the background of the treatment regimen on the 1st day after surgery, the results of the FAB test significantly (p <0.01) deteriorated from pre-surgery values, more significantly in patients of Group 2 (9.2% of pre-surgery levels), on the 7th day significantly (p <0.01) improved (3.3% of preoperative values). In patients of Group 1, the improvement on the 7th day after surgery was maintained on the 30th day. FAB test scores after surgery on the background of neuroprotective therapy differed from the maximum probable test result in all periods of the study and had a proportional dependence on the age of patients on the 1st day by: 6.1%, 23.8% lower, respectively, by groups, on On the 7th day by: 4.4%, 18.8%, on the 30th day by: 4.4%, 12.7%, respectively.

The obtained changes in cognitive function on the background of neuroprotective therapy according to the results of this test may be associated with age-related features of the plasticity of cognitive function and the depletion of compensatory capacity.

On the 1st day after surgery on the background of neuroprotective therapy, the results of the clock drawing test deteriorated from the values before surgery, significantly (p <0.01) more in patients of Group 2 (22.0% of the level before surgery), by 30-th day significantly (p <0,01) values were restored to the level before surgery. The indicators of the test of drawing the clock after surgery on the background of the appointment of a neuroprotective drug differed from the maximum probable result in all periods of the study and had a proportional dependence on the age of patients on day 1 by: 6.0%, 22.0%, respectively, groups on the 7th days by: 5.0%, 18.0% and on the

терапії спостерігався свій шлях перебігу післяопераційної когнітивної дисфункції: часткове відновлення у пацієнтів 1-ї групи; достовірне (p<0,01) покращення у пацієнтів 2-ї групи від рівня значень до операції за даним тестом.

На 1-шу добу після операції на фоні призначення нейропротекторної терапії до стандартної схеми ведення післяопераційного періоду результати значень тесту 10 слів А.Р. Лурія погіршились від значень до операції, достовірно (p<0,01) більше у пацієнтів 2-ї групи (9,8% від рівня до операції) з достовірним (p<0,01) покращенням на 30-ту добу. У пацієнтів 1-ї групи спостерігалося більш швидке покращення порівняно зі значеннями до операції та повне відновлення до рівня до операції на 7-му добу у пацієнтів 2-ї групи. На 30-ту добу дослідження покращення показників тесту було у пацієнтів обох груп. Показники тесту 10 слів А.Р. Лурія у пацієнтів після операції на фоні нейропротекторної терапії відрізнялись від максимально ймовірного результату за тестом в усі строки дослідження та мали пропорційну залежність від віку пацієнтів – на 1-шу добу на 21,0%, 45,0% відповідно по групах, на 7-му добу на 13,0%, 40,0%, на 30-ту добу на 9,0%, 31,0% відповідно. За результатами тесту 10 слів А.Р. Лурія у пацієнтів 2-ї групи в короткі строки відбувалось відновлення показників до значень до операції.

На 1-шу добу після операції результати проби Шульте достовірно (p<0,01) погіршились від значень до операції, більш значно у пацієнтів 2-ї групи (41,6% від рівня до операції) та на 30-ту добу достовірно (p<0,01) поступово покращились. Показники проби Шульте на фоні включення нейропротекторної терапії після операції відрізнялись від максимально ймовірного результату в усі строки дослідження та мали пропорційну залежність від віку пацієнтів – на 1-шу добу на 39,2%, 67,4% відповідно по групах, на 7-му добу у пацієнтів 2-ї групи – 55,0% та на 30-ту добу у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп на 8,4%, 20,6% відповідно.

Протягом усіх періодів дослідження на фоні нейропротекторної терапії спостерігалась зміна показника загального когнітивного дефіциту з покращенням у пацієнтів 1-ї групи на 21,3% від показника до операції, а у пацієнтів 2-ї групи показник покращився на 17,4% від значень до операції.

Таким чином, показник загального когнітивного дефіциту розроблено як єдиний узагальнюючий кількісний показник змін когнітивної функції у пацієнтів різного віку на різних етапах дослідження. Показник загального когнітивного дефіциту дає можливість оцінити адекватність лікарської тактики та порівняти динаміку змін зі станом когнітивної функції до операції та на різних етапах після операції у кожному окремому випадку. Даний показник є єдиним критерієм для призначення адекватного індивідуального лікування по корекції можливих порушень когнітивної функції, які виникають або погіршуються після загальної анестезії при хірургічних утручаннях у пацієнтів онкохірургічного профілю.

30th day by: 4.0%, 5.0%, respectively. In patients of all g roups in all terms of supervision against neuroprotective therapy the way of a course of postoperative cognitive dysfunction was observed: partial recovery in patients of Group 1; significant (p <0.01) improvement in patients of Group 2 from values before surgery on this test.

On the 1st day after surgery on the background of the appointment to the standard scheme of postoperative neuroprotective therapy, the results of A.R. Luria 10 words test deteriorated from the values before surgery, significantly (p <0.01) more in patients of Group 2 (9.8% of the level before surgery) with a significant (p <0.01) improvement on the 30th day. In patients of Group 1 there was a faster improvement from the values before surgery and complete recovery to the level before surgery on the 7th day in patients of Group 2. On day 30 of the study, patients in all groups had improved test performance. Test scores A.R. Luria 10 words test after surgery on the background of neuroprotective therapy differed from the most probable test result in all periods of the study and had a proportional dependence on the age of patients on the 1st day by: 21.0%, 45.0%, respectively, by groups on the 7th day by: 13.0%, 40.0%, on the 30th day by: 9.0%, 31.0%, respectively. According to the results of A.R. Luria 10 words test in patients in a short time there was a recovery to the values before surgery: in patients of Group 2.

On the 1st day after surgery, the results of Schulte test significantly (p <0.01) deteriorated from pre-surgery values, more significantly in patients of Group 2 (41.6% of the level before surgery) and on the 30th day significantly p <0.01) gradually improved. The indicators of Schulte test on the background of the inclusion of neuroprotective therapy after surgery differed from the maximum probable result in all periods of the study and had a proportional dependence on the age of patients on the 1st day by: 39.2%, 67.4%, respectively, by groups on the 7th day in patients of the 2nd – 55.0% and on the 30th day in patients of the 1st and 2nd groups by: 8.4%, 20.6%, respectively.

During all periods of the study, on the background of neuroprotective therapy, there was a change in the overall cognitive deficit with improvement in patients of Group 1 by 21.3% from pre-surgery, and in patients of Group 2 improved by 17.4% from values before surgery.

Thus, the indicator of total cognitive deficit was developed as the only generalized quantitative indicator of changes in cognitive function in patients of different ages, at different stages of the study. The indicator of general cognitive deficit makes it possible to assess the adequacy of drug tactics and compare the changes over time with the state of cognitive function before surgery and at different stages after surgery in each case. This indicator is the only criterion for the appointment of adequate individual treatment to correct possible cognitive i mpairments that occur or worsen after general anesthesia during surgery in patients with oncosurgical profile.

ВИСНОВКИ

Під час дослідження нами було визначено, що післяопераційна когнітивна дисфункція у хворих з новоутвореннями черевної порожнини знаходиться в пропорційній залежності від віку.

У пацієнтів середнього віку, на фоні включення цитиколіну до інтенсивної терапії, покращення когнітивної функції спостерігалося на 7-му добу після операції з відновленням до наступного строку спостереження. У пацієнтів похилого та старечого віку показники когнітивної функції прокращувалися протягом 30 діб.

Протягом усіх періодів дослідження на фоні прийому цитиколіну спостерігалася зміна показника загального когнітивного дефіциту з достовірним ($p<0,05$) покращенням у пацієнтів 1-ї групи – 6,6 %, 2-ї групи – 15,9 %.

CONCLUSIONS

In the study, we have determined that postoperative cognitive dysfunction in patients with abdominal neoplasms is proportional to age.

In patients of Group 1, on the background of the inclusion of citicoline in intensive care, the improvement of cognitive function was observed on the 7th day after surgery with recovery until the next term of the study. In patients of Group 2, the cognitive function values tended to improve for 30 days.

During all periods of the study, on the background of citicoline intake, there was a change in the overall cognitive deficit with a significant ($p <0.05$) improvement i n patients of Group 1 – 6.6%, Group 2 – 15.9%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонюк Т. Роль цитиколина при когнитивных нарушениях. *Нейронews*. 2016. № 1(75). С. 24–26.
2. Басенко І. Л., Владика А .С., Тарабрін О. О. Анестезіологія, інтенсивна терапія та невідкладні стани: навчальний посібник для лікарів-інтернів. Суми: Університетская Книга. 2017. 584 с.
3. Бунятян А. А. Руководство по анестезиологии. Практическое пособие. Москва: Медицина. 1994. 656 с.
4. Войцеховский Д. В., Аверьянов Д. А., Щеголев А. В., Свистов Д. В. Влияние глубокой анестезии на возникновение послеоперационной когнитивной дисфункции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Т. 15, № 1. С. 5–9. DOI: https://doi.org/10.21292/ 2078-5658-2018-15-1-5-9
5. Волков О. О. Вплив загальної анестезії на пізнавальні функції породіль після кесарева розтину. *Буковинський медичний вісник*. 2015. № 2(74). С. 35–40.
6. Гонський Я. І. Біохімія людини. Тернопіль: Укрмедкнига. 2019. 732 с.
7. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменція. Под ред. Н. Н. Яхно. Москва: Медицина. 2002. 85 с.
8. Дмитрієв Д. В., Коноплицький В. С. Профілактика післяопераційної гіпералгезії на основі морфологічного обгрунтування методу аналгезії. *Клінічна хірургія.* 2016. № 3. С. 39–40.
9 Дубівська С. С. Вивчення впливу Церебролізину на післяопераційну когнітивну дисфункцію. *Международный неврологический журнал*. 2017. № 4(90). С. 57–59.
10. Дубівська С. С., Григоров Ю. Б. Віддалені наслідки післяопераційної когнітивної дисфункції. *Вісник проблем біології та медицини.* 2019. Вип. 3(152). С. 93–97. DOI: https://doi.org/10.29254/2017-4214-2019-3-152-93-97
11. Дубівська С. С. Динаміка результатів тесту за шкалою MMSE на тлі нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019. № 1(82). С. 81–86. DOI: https://doi.org/10.35339/msz2019.82.01.11

REFERENCES

1. Antonyuk T. Role of citicoline in cognitive impairment. *Neuronews*. 2016;1(75):24–6. (In Russian).
2. Basenko IL, Vladyka AS, Tarabrin OO. Anesthesiology, intensive care and emergencies: a textbook for interns. Sumy: University Book. 2017. 584 c. (In Ukrainian).
3. Bunyatyan AA. Guide to anesthesiology. A practical guide. Moscow: Medicine. 1994;656. (In Russian).
4. Voitsekhovsky DV, Averyanov DA, Shchegolev AV, Svistov DV. Effect of deep anesthesia on the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2018;15(1):5–9. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.21292/ 2078-5658-2018-15-1-5-9
5. Volkov OO. Influence of the general anesthesia on cognitive functions of parturients after cesarean section. *Bukovynian Medical Bulletin*. 2015;2(74):35–40. (In Ukrainian).
6. Gonsky JI. Human biochemistry. Ternopil: Ukrmedknyha. 2019;732. (In Ukrainian).
7 Damulin IV. Alzheimer's disease and vascular dementia. Ed. N.N. Yakhno. Moscow: Medicine. 2002;85. (In Russian).
8. Dmitriev DV, Konoplitsky VS. Prevention of postoperative hyperalgesia on the basis of morphological substantiation of the method of analgesia. *Clinical surgery*. 2016;3:39–40. (In Ukrainian).
9. Dubivska SS. Vivchennya injected with Cerebrolysin for the development of cognitive dysfunction. *International Neurological Journal*. 2017;4(90):57–9. (In Ukrainian).
10. Dubivska SS, Grigorov YuB. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2019;3(152):93–7. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.29254/2017-4214-2019-3-152-93-97
11. Dubivska SS. Dynamics of test results on the MMSE scale against the background of neuroprotective therapy of postoperative cognitive dysfunction. *Medicine today and tomorrow.* 2019;1(82):81–6. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.35339/ msz2019.82.01.11

12. Дубівська С. С., Хижняк А. А., Бітчук М. Д., Соколов А. С., Григоров Ю. Б. Спосіб нейропротекторної терапії післяопераційних когнітивних дисфункцій. Пат. № 113264 С2, Україна: МПК (2016.01) А61К 31/7068 (2006.01) А61Р 25/00 А61В 5/16 (2006.01). Патентовласник Харківський національний медичний університет. № а201601831 заявл. 26.02.2016.
13. Дубівська С. С., Григоров Ю. Б., Григоренко Н. В., Кузнєцов О. В. Спосіб нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункцій. Пат. № 116750, Україна: МПК (2018.01) А61К 31/7068 (2006.01) А61В 5/16 (2006.01) А61Р 25/00. Патентовласник Харківський національний медичний університет. № а201706632 заявл. 26.06.2017.
14. Дубівська С. С., Хижняк А. А., Баусов Є. О., Михневич К. Г., Бітчук М. Д. Спосіб корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій. Пат. № 89336, Україна: МПК А61М5/00 (2014.01). Патентовласник Харківській національний медичний університет. № u201315576 заявл. 31.12.2013.
15. Дубівська С. С. Показник загального когнітивного дефіциту при післяопераційній когнітивній дисфункції. *Медицина сьогодні і завтра*. 2017. № 2(75). С. 54–57.
16. Дубівська С. С., Григоров Ю. Б. Стан когнітивної функції в перший тиждень після операції з використанням загальної анестезії. *Психосоматична медицина та загальна практика*. 2019. Том 4, № 2. С. 4–10. DOI: https://doi.org/10.26766/PMGP.V412.197
17. Дубівська С. С. Формування напрямків корекції післяопераційної когнітивної дисфункції. *Вісник проблем біології та медицини*. 2017. Вип.4, Т. 1(139). С. 146–150.
18. Захаров В. В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 2. С. 16–21.
19. Кижеватова Е. А., Омельниченко В. П. Информационные технологии в исследовании когнитивных функций. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 2(17). С. 3768–3772.
20. Кирилова Л. Г., Мірошников О. О. Нейропротекторна терапія при неврологічних ураженнях у дітей раннього віку з пре- та перинатальною патологією. *Український медичний часопис.* 2015. № 4(108). С. 32–42.
21. Клюшников С. А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколину): обзор экспериментальных и клинических исследований. *Нервные болезни*. 2012. № 3. С. 13–20.
22. Кузьмич І. М., Тодуров Б. М., Тарабрін О. О., Чухліб І. В., Зеленчук О. В., Занько А. П. Порушення функції центральної нервової системи після операції зі штучним кровообігом у пацієнтів з низькою фракцією викиду лівого шлуночка. Аналіз клінічного досвіду. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.* 2015. № 2(6). С. 82–90.
23. Лісний І. І., Бєлка К. Ю., Клімчук Л. В. Післяопераційна когнітивна дисфункція у жінок серед-

12. Dubivska SS, Khyzhnyak AA, Bitchuk MD, Sokolov AS, Grigorov YuB. Method of neuroprotective therapy of postoperative cognitive dysfunctions. Stalemate. № 113264 C2, Україна: МПК (2016.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61P 25/00 A61B 5/16 (2006.01). Patent owner Kharkiv National Medical University. № a201601831 app. 02/26/2016. (In Ukrainian).
13. Dubivska SS, Grigorov YuB, Grigorenko NV, Kuznetsov OV. Method of neuroprotective therapy of postoperative cognitive dysfunctions. Stalemate. № 116750, Ukraine: IPC (2018.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61B 5/16 (2006.01) A61P 25/00. Patent owner Kharkiv National Medical University. № a201706632 app. 26/06/2017. (In Ukrainian).
14. Dubivska SS, Khyzhnyak AA, Bausov EA, Mykhnevych KG, Bitchuk MD. Method of correction of postoperative cognitive dysfunctions. Stalemate. № 89336, Ukraine: IPC A61M5 / 00 (2014.01). Patent owner Kharkiv National Medical University. № u201315576 app. 12/31/2013. (In Ukrainian).
15. Dubivska SS Indicator of general cognitive deficit in postoperative cognitive dysfunction. *Medicine today and tomorrow*. 2017;2(75):54–7. (In Ukrainian).
16. Dubivska SS, Grigorov YuB. The state of cognitive function in the first week after surgery using general anesthesia. *Psychosomatic medicine and general practice*. 2019;4(2):4–10. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.26766/PMGP.V412.197
17. Dubivska SS. Formation of directions of correction of postoperative cognitive dysfunction. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2017;4(1(139)):146–50. (In Ukrainian).
18. Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairment. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;2:16–21. (In Russian).
19. Kizhevatova EA, Omelnichenko VP. Information technologies in the study of cognitive functions. *Basic research.* 2015;2(17):3768–72. (In Russian).
20. Kirilova LG, Miroshnikov OO. Neuroprotective therapy for neurological disorders in children of early age with prenatal pathology. *Ukrainian medical chasopis*. 2015;4(108):32–42. (In Ukrainian).
21. Klyushnikov SA. Neuroprotective and neuroreparative effects of Ceraxon (citicoline): a review of experimental and clinical studies. *Nervous diseases*. 2012;3:13–20. (In Russian).
22. Kuzmich IM, Todurov BM, Tarabrin OO, Chukhlib IV, Zelenchuk OV, ZankoAP. Dysfunction of the central nervous system after surgery with artificial circulation in patients with low left ventricular ejection fraction. Analysis of clinical experience. *Clinical anesthesiology and intensive care*. 2015;2(6):82–90. (In Ukrainian).
23. Lisny II, Belka KYu, Klimchuk LV. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged women: incidence and methods of prevention. *Emergency medicine*. 2013;6(53):54–8. (In Ukrainian).
24. Luria AR. Higher cortical functions of a person. Moscow: Peter. 2008;621. (In Russian).

нього віку: інцидентність та методи профілактики. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 6(53). С. 54–58.
24. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. Москва: Питер. 2008. 621 с.
25. Ляшенко Е. А., Иванова Л. Г., Чимагомедова А. Ш. Постоперационная когнитивная дисфункция. *Журнал неврологи и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. № 120(10–2). С. 39–45. DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro202012010239
26. Макаренко А. Н., Савосько С. И. Влияние тиопентала натрия на состояние энергетического обмена в головном мозге. *Вісник проблем біології та медицини*. 2016. Вип.2,1(128). С. 56–59.
27. Малева О. В., Трубникова О. А., Кухарева И. Н. и др. Динамика когнитивного статуса при одномоментном выполнении коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018. № 60(4). С. 317–324. DOI: https://doi.org/10.24022/0236-2791-2018-60-4-317-324
28. Неймарк М. И., Шмелев В. В., Симагин В. Ю. и др. Оценка степени мозгового повреждения при общей анестезии в реконструктивной хирургии сонных артерій. *Сборник докладов IV съезда анестезиологов и реаниматологов Запада России*. 2007. С. 138–139.
29. Овезов А. М., Лобов М. А., Надькина Е. Д. и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологи.* 2013. № 7(2). С. 27–32.
30. Овечкин А. М. Хирургический стресс – ответ, его патофизиологическая значимоть и способы модуляции. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2008. № 2(2). С. 49–62.
31. Павлов О. О., Луцик С. А. Попередники розвитку післяопераційного делірію у пацієнтів похилого віку та шляхи терапевтичної тактики. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 8. С. 64–68. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_8_10
32. Полушин А. Ю., Янишевский С. Н., Маслевцов Д. В., Кривов В. О., Бескровная О. В., Молчан Н. С. Эффективность профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах с применением церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017. № 12. С. 37–45. DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201711712137-45
33. Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкина Г. Ю., Кожемякина М. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019. № 16(1). С. 19–28. DOI: https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28
34. Попугаев К. А., Савин И. А., Лубнин А. Ю., Горячев А. С. Делирий в реаниматологической практике. Обзор литературы. *Анестезиология и реаниматология*. 2012. № 4. С. 19–27.
25. Lyashenko EA, Ivanova LG, Chimagomedova ASh. Postoperative cognitive dysfunction. *Journal of neurologists and psychiatry them. S.S. Korsakov.* 2020;120(10–2):39–45. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro202012010239
26. Makarenko AN, Savosko SI. Influence of sodium thiopental on the state of energy metabolism in the brain. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2016;2,1(128):56–9. (In Russian).
27. Maleva OV, Trubnikova OA, Kukhareva IN et al. Dynamics of cognitive status in case of simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarte-rec-tomy. *Breast and cardiovascular surgery*. 2018;60(4):317–24. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.24022/0236-2791-2018-60-4-317-324
28. Neimark MI, Shmelev VV, Simagin VYu et al. Assessment of the degree of brain damage during general anesthesia in reconstructive surgery of the carotid arteries. *Collection of reports of the IV Congress of anesthesiologists and resuscitators of the West of Russia*. 2007;138–9. (In Russian).
29. Ovezov AM, Lobov MA, Nadkina ED et al. Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction with total intravenous anesthesia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(2):27–32. (In Russian).
30. Ovechkin AM. Surgical stress is a response, its pathophysiological significance and modulation methods. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*. 2008;2(2):49–62. (In Russian).
31. Pavlov OO, Lutsyk SA. Precursors of postoperative delirium development in elderly patients and ways of therapeutic tactics. *Emergency medicine*. 2016;8:64–68. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_8_10
32. Polushin AYu, Yanishevsky SN, Maslevtsov DV, Krivov VO, Beskrovnaya OV, Molchan NS. Efficiency of prevention of postoperative cognitive dysfunction during cardiac surgery with the use of cerebrolysin. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2017;12:37–45. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201711712137-45
33. Polushin YuS, Polushin AYu, Yukina GYu, Kozhemyakina MV. Postoperative cognitive dysfunction – what we know and where to go next. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2019;16(1):19–28. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28
34. Popugaev KA, Savin IA., Lubnin AYu, Goryachev AS. Delirium in intensive care practice. Literature review. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2012;4:19–27. (In Russian).
35. Rimsky SA. Almanac of psychological tests: collection. 2nd ed. Moscow: KSP. 1996;398. (In Russian).
36. Semenenko AI, Sursaev YuE, Datsyuk AI. Study of the effect of Gliaton (choline alfoscenate) on the postoperative period in patients after general anesthesia. *Emergency medicine.* 2016;2(73):75–8. (In Russian).

35. Римский С. А. Альманах психологических тестов: сборник. 2-е изд. Москва: КСП. 1996. 398 с.
36. Семененко А. И., Сурсаев Ю. Е., Дацюк А. И. Изучение влияния Глиятона (холина альфосцената) на течение послеоперационного периода у больных после общей анестезии. *Медицина неотложных состояний.* 2016. № 2(73). С. 75–78.
37. Стаценко И. А., Стегалов С. В., Лебедева М. Н., Первухин С. А. Современный взгляд на проблему острого послеоперационного делирия у пациентов травматолого-ортопедического профиля в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018. № 17(1). С. 211–219.
38. Усенко Л. В., Ризк Шади Эйд, Криштафор А. А. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста. *Международный неврологический журнал*. 2008. № 3(19). С. 99–110, продолжение: 2008. № 4(20). С. 87–94.
39. Федоров С. А., Большедворов Р. В., Лихванцев В. В. Причины ранних расстройств психики больного после операций, выполненных в условиях общей анестезии. *Вестник интенсивной терапии.* 2007. № 4. С. 17–25.
40. Фролькис В. В. Физиологические механизмы старения. Ленинград: Наука. 1982. 618 с.
41. Шнайдер Н. А. Роль и место фармакологической церебропротекции в профилактике и коррекции когнитивной недостаточности: гипотезы и доказательства. *Здоров'я України*. 2007. № 3(160). С. 29–30.
42. Шнайдер Н. А., Салмина А. Б. Неврологические осложнения общей анестезии. Красноярск: КрасГМА. 2004. 383 с.
43. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Коберская Н. Н. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал.* 2017. № 22(4). С. 198–204.
44. Яхно Н. Н., Преображенская И. С., Захаров В. В. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. № 2. С. 30–35.
45. Abildstrom H., Rasmussen L. S., Rentowl P. et al. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2000. Vol. 44(10). P. 1246–1251.
46. Avelino-Silva T. J., Campora F., Curiati J. A., Jacob-Filho W. Association between delirium superimposed on dementia and mortality in hospitalized older adults: a prospective cohort study. *PLoS medicine*. 2017. Vol. 14(3). e1002264 p. DOI: https: //doi.org/10.1371/journal.pmed.1002264
47. Berger M., Nadler J., Browndyke J. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in our Knowledge of A Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiology clinics.* 2015.

37. Statsenko IA, Stegalov SV, Lebedeva MN, Pervukhin SA. Modern view of the problem of acute postoperative delirium in traumatological and orthopedic patients in the intensive care unit. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(1):211–9. (In Russian).
38. Usenko LV, Rizk Shadi Eid, Krishtafor AA. Prevention and correction of postoperative cognitive dysfunctions in elderly patients. *International Neurological Journal.* 2008;3(19):99–110, continuation: 2008;4(20):87–94. (In Russian).
39. Fedorov SA, Bolshedvorov RV, Likhvantsev VV. Causes of early mental disorders of the patient after operations performed under general anesthesia. *Intensive care bulletin*. 2007;4:17–25. (In Russian).
40. Frolkis VV. Physiological mechanisms of aging. Leningrad: Science. 1982;618. (In Russian).
41. Schneider N.A. Role and place of pharmacological cerebroprotection in the prevention and correction of cognitive impairment: hypotheses and evidence. *Health of Ukraine*. 2007;3(160):29–30. (In Russian).
42. Schneider NA, Salmina AB. Neurological complications of general anesthesia. Krasnoyarsk: KrasGMA. 2004;383. (In Russian).
43. Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN. "Premeditated" (subjective and mild) cognitive disorders. *Neurological journal*. 2017;22(4):198–204. (In Russian).
44. Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV. The prevalence of cognitive impairments in neurological diseases (analysis of the work of a specialized outpatient appointment). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2012;2:30–5. (In Russian).
45. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P et al. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* 2000;44(10):1246–51. (In English).
46. Avelino-Silva TJ, Campora F, Curiati JA, Jacob-Filho W. Association between delirium superimposed on dementia and mortality in hospitalized older adults: a prospective cohort study. *PLoS medicine*. 2017;14(3):e1002264. (In English). DOI: https: //doi.org/10.1371/journal.pmed.1002264
47. Berger M, Nadler J, Browndyke J et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in our Knowledge of A Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiology clinics.* 2015;33(3):517–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.008
48. Bi J, Shan W, Luo A, Zuo Z. Critical role of matrix metallopeptidase 9 in postoperative cognitive dysfunc-tion and age-dependent cognitive decline. *Oncotarget.* 2017;8(31):51817–29. (In English). DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.15545
49. Bianchi SL, Tran T, Liu C, Lin S, Li Y, Keller JM, Eckenhoff RG, Eckenhoff MF. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiology of Aging.* 2008; 29(7):1002–10. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.009

Vol. 33(3). P. 517–550. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.008
48. Bi J., Shan W., Luo A., Zuo Z. Critical role of matrix metallopeptidase 9 in postoperative cognitive dysfunction and age-dependent cognitive decline. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8(31). P. 51817–51829. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.15545
49. Bianchi S. L., Tran T., Liu C., Lin S., Li Y., Keller J. M., Eckenhoff R. G., Eckenhoff M. F. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiology of Aging.* 2008. Vol. 29(7). P. 1002–1010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.009
50. Brown C., Deiner S. Perioperative cognitive protection. *British journal of anaesthesia*. 2016. Vol. 117(suppl 3). P. 1152–1161. DOI: https://doi.org/10.1093/bja/aew361
51. Brown E. N., Lydic R., Schiff N. D. General anesthesia, Sleep, and Coma. Mechanisms of disease. Review article. *The New England journal of medicine*. 2010. Vol. 363. P. 2638–2650.
52. Douiri A., McKevitt C., Emmett E. S. et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*. 2013. Vol. 128(12). P. 1341–1348. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA. 113.002236
53. Evered L., Silbert B., Knopman D. S., Scott D. A., DeKosky S. T., Rasmussen L. S., Oh E. S., Crosby G., Berger M., Eckenhoff R. G. Nomenclature Consensus Working Group. Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery – 2018. *British journal of anaesthesia*. 2018. Vol. 121(5). P. 1005–1012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087
54. Ghosh S. The possibility of postoperative cognitive dysfunction in obstetric anaesthesia following caesarean section. *Eropean Jornal of Anaesthesiology*. 2012. Vol. 29(2). P. 61–63.
55. Moller J. T., Cluitmans P., Rasmussen L. S. et al. Long-term postoperative dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 857–861.
56. Monk T. G., Weldon B. C., Garvan C. W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008. Vol. 108. P. 18–30.
57. Rasmussen L. S., Larsen K., Houx P. The assessment of postoperative cognitive function. Acta anaesthesiologica *Scandinavica.* 2001. Vol. 45. P. 275–289. DOI: https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x
58. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International*. 2014. Vol. 3. P. 1–8. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/908915
59. Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M. C. et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurology.* 2011. Vol. 11. 147 p. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2377-11–147
60. Saleh A. J., Tang G. X., Hadi S. M., Yan L., Chen M., Duan K., Tong J., Ouyang W. Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly
50. Brown C, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *British journal of anaesthesia.* 2016;117(suppl 3):1152–61. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/bja/aew361
51. Brown EN, Lydic R, Schiff N. D. General anesthesia, Sleep, and Coma. Mechanisms of disease. Review article. *The New England journal of medicine.* 2010;363:2638–50. (In English).
52. Douiri A, McKevitt C, Emmett ES et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*. 2013;128(12):1341–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA. 113.002236
53. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG. Nomenclature Consensus Working Group. Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery – 2018. *British journal of anaesthesia*. 2018;121(5):1005–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087
54. Ghosh S. The possibility of postoperative cognitive dysfunction in obstetric anaesthesia following caesarean section. *Eropean Jornal of Anaesthesiology.* 2012;29(2):61–3. (In English).
55. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet*. 1998;351:857–61. (In English).
56. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:18–30. (In English).
57. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P. The assessment of postoperative cognitive function. Acta anaesthesiologica *Scandinavica*. 2001;45:275–89. (In English). DOI: https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x
58. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International.* 2014;3:1–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1155/2014/908915
59. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurology*. 2011;11:147. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-147
60. Saleh AJ, Tang GX, Hadi SM, Yan L, Chen M, Duan K, Tong J, Ouyang W. Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. *Medical science monitor.* 2015;21:798–805. (In English). DOI: https://doi.org/10.12659/MSM.893359
61. Severson JA. Neurotransmitter receptors and aging. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1984;32:24–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1984.tb05147.x
62. Urits I, Orhurhu V, Jones M, Hoyt D, Seats A, Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population.

patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. *Medical science monitor.* 2015. Vol. 21. P. 798–805. DOI: https://doi.org/10.12659/MSM.893359
61. Severson J. A. Neurotransmitter receptors and aging. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1984. Vol. 32. P. 24–27. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1984.tb05147.x
62. Urits I., Orhurhu V., Jones M., Hoyt D., Seats A., Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2019. Vol. 47(6). P. 439–447. DOI: https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.75299

Turkish journal of anaesthesiology and reanimation. 2019;47(6):439–47. (In English). DOI: https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.75299

Перспективи подальших досліджень

Подальше дослідження змін вищої мозкової діяльності в онкохірургічних хворих на різних етапах їх лікування, вивчення залежності змін когнітивної функції на різних етапах хірургічного лікування. Перспективним є дослідження когнітивної функції на усіх етапах протоколу лікування кожного конкретного хворого для досягнення збереження якості життя.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів, або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Further studying the changes in higher brain activity in cancer patients at different stages of treatment, the dependence of changes in cognitive function at different stages of surgical treatment. Studying the cognitive function at all stages of the treatment protocol of each patient to achieve quality of life is promising.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly acknowledge the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this paper with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject matter or sponsored.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Дубівська Світлана Станіславівна – доктор медичних наук, доцент, професор кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: Dubovskaya@ukr.net
моб.: +38 (067) 787-94-07

Внесок автора: *концепція та дизайн дослідження виконаної роботи, аналіз отриманих результатів та ефективності використаного препарату, статистична обробка даних.*

Григоров Юрій Борисович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: Hrigorov@ukr.net
моб.: +38 (099) 377-32-72

Внесок автора: *внесення принципових змін, корегування виконаної роботи, обробка літератури.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dubivska Svitlana Stanislavivna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care Department, Kharkiv National Medical University; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: Dubovskaya@ukr.net
mob.: +38 (067) 787-94-07

Author's contribution: *concept and design of the study, analysis of the results and effectiveness of the drug used, statistical data processing.*

Hryhorov Yuriy Borysovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Surgery Department No 1 of Kharkiv National Medical University; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: Hrigorov@ukr.net
mob.: +38 (099) 377-32-72

Author's contribution: *applying fundamental changes, adjusting the paper, processing the literature.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.108-126
УДК 618.141-006-073.432.19

Значення соноеластографії у диференційній діагностиці патологічних процесів матки (огляд літератури)

Шармазанова О. П., ORCID: 0000-0003-1578-6715, e-mail: olena.sharm@gmail.com
Сафонова І. М., ORCID: 0000-0002-6278-1784, e-mail: inessa7799@gmail.com
Мітякова Ю. С., ORCID: 0000-0003-4982-5882, e-mail: diagnost-uzi@ukr.net
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Sonoelastography in differential diagnosis of pathological processes of the myometrium (literature review)

Sharmazanova O.P., ORCID: 0000-0003-1578-6715, e-mail: olena.sharm@gmail.com
Safonova I.N., ORCID: 0000-0002-6278-1784, e-mail: inessa7799@gmail.com
Mitiakova Y. S., ORCID: 0000-0003-4982-5882, e-mail: diagnost-uzi@ukr.net
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:
аденоміоз, лейоміома, аденокарцинома, соноеластографія.

Для цитування:
Шармазанова О. П., Сафонова І. М., Мітякова Ю. С. Значення соноеластографії у диференційній діагностиці патологічних процесів матки (огляд літератури). *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. XXIX. № 2. С. 108–126. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.108-126

Для кореспонденції:
Мітякова Юлія Сергіївна
Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра променевої діагностики;
вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: diagnost-uzi@ukr.net

© *Шармазанова О. П., Сафонова І. М., Мітякова Ю. С., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Внутрішньоматкові патологічні процеси, найпоширенішими нозологіями яких є лейоміома, аденоміоз та інфільтративна форма аденокарциноми, нині являють досить розповсюджену групу гінекологічної патології, небезпечну через можливість злоякісності та рецидивування. Розроблення інтегрованого неінвазивного діагностичного підходу, який бере до уваги чинники ризику, симптоми, клінічне обстеження та візуалізацію, створює можливість встановлення точного діагнозу для визначення терапевтичної тактики.

Мета роботи – провести систематичний аналіз сучасної наукової літератури щодо застосування методів візуалізації в діагностиці патологічних процесів матки та визначити основні напрямки їхнього розвитку при зазначених патологіях.

Матеріали та методи. Було проаналізовано і систематизовано дані повнотекстових публікацій у закордонних (англомовних) наукових виданнях за період 2013–2020 рр., відібраних шляхом пошуку в базах даних Scopus, Web of Science Core Collection і PubMed за ключовими словами «adenomyosis», «leiomyoma», «adenocarcinoma», «sonography», «sonoelastography».

Результати та їх обговорення. Складність діагностики новоутворень міометрія, особливо їхньої сполученості, спрямовує на пошук нових алгоритмів діагностики патологічних процесів міометрія, метою чого, у кінцевому рахунку, є визначення персоніфікованої тактики лікування хворих жінок. За даними літератури, останнім часом усе частіше застосовують можливості соноеластографії в діагностиці хвороб репродуктивної системи та оцінюванні стану тканин матки, що сприяє диференційній діагностиці, моніторингу та лікуванню зазначених захворювань.

Висновки. На сьогодні зазначається обмежена кількість досліджень щодо питань діагностики патології матки та брак загальних стандартів техніки проведення та інтерпретації отриманих результатів соноеластографії при патології репродуктивної системи. Додавання даних соноеластографії до сірошкальних діагностичних зображень є корисним для диференціації лейоміоми, аденоміозу та нормальної матки, що відбивається у підвищенні точності та діагностичній узгодженості. Перспективність соноеластографії полягає в підвищенні точності діагностики, безпечності та доступності методу, невеликій вартості. Це сприяє можливості більш широкого впровадження методу в клінічну практику з метою отримання додаткової діагностичної інформації.

Key words:
adenomyosis, leiomyoma, adenocarcinoma, sonoelastography.

For citation:
Sharmazanova OP, Safonova IN, Mitiakova YS. Sonoelastography in differential diagnosis of pathological processes of the myometrium (literature review). *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(2):108–126. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.108-126

For correspondence:
Mitiakova Yuliia Serhiivna
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Diagnostic Radiology Department;
58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: diagnost-uzi@ukr.net

© Sharmazanova O. P., Safonova I. N., Mitiakova Y. S., 2021

ABSTRACT

Background. Intrauterine pathological processes, the most common medical conditions of which are leiomyoma, adenomyosis and infiltrative adenocarcinoma, currently represent a quite prevailing group of gynecological pathology, dangerous due to the potential of malignancy and recurrence. The development of an integrated non-invasive diagnostic approach that takes into account risk factors, symptoms, clinical examination and imaging, makes it possible to make an accurate diagnosis, which is essential to determine therapeutic strategy.

Purpose – to carry out a systematic analysis of the uptodate scientific literature regarding the use of imaging methods in diagnosis of pathological processes of the myometrium and determine the main directions of their development in these pathologies.

Materials and methods. The material for the study were publications and results of clinical trials found in Scopus, Web of Science Core Collection and PubMed databases for the period from 2013 to 2020 based on the keywords like "adenomyosis", "leiomyoma", "adenocarcinoma", "sonography", "sonoelastography".

Results and discussion. The complexity of diagnosing myometrial neoplasms, especially in case of combinations, initiates the search for new algorithms for diagnosing pathological processes of the myometrium, the purpose of which, ultimately, is to determine personalized strategy of treatment of female patients. According to the literature, recently sonoelastography potential has been increasingly used in diagnosis of the reproductive system diseases and assessment of the functional state of uterine tissues, contributing to differential diagnosis, monitoring and treatment of these diseases.

Conclusions. Thus, there is a limited number of studies on the diagnosis of myometrium pathology along with insufficient general standards of technique for conducting and interpreting the findings of sonoelastography in the reproductive system pathology. Adding sonoelastography data to sonographic images in B-mode is useful for differentiating leiomyoma, adenomyosis, and normal uterus, which is reflected in increased accuracy and diagnostic consistency. Sonoelastography potential consists in increasing the accuracy of diagnosis, safety and availability of the method, its low cost. This contributes to the possibility of wider implementation of the technique in clinical practice in order to obtain additional diagnostic information.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
22.02.2021	09.04.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами

Робота виконана у межах планової науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Можливості використання соноеластографії при дифузній патології міометрія». Номер державної реєстрації 0119U002240, термін виконання 2019–2023 рр., керівник теми – професор кафедри променевої діагностики ХМАПО Сафонова І. М.

ВСТУП

Внутрішньоматкові патологічні процеси, найпоширенішими нозологіями яких є ендометріоз, лейоміома, аденоміоз та інфільтративна форма аденокарциноми, нині являють досить розповсюджену групу гінекологічної патології. З огляду на поширеність, лейоміома матки трапляється у 20–30% жінок репродуктивного віку, водночас, за деякими джерелами, її поширеність може досягати навіть 77% [1]. Упродовж останнього століття відбулося «омолодження» цієї

Relationship with academic programs, plans and themes

The study was performed within the scope of the planned research project "Applicability of sonoelastography in diffuse myometrial pathology". Led by Professor of Diagnostic Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, I.M. Safonova. State registration No 0119U002240 (2019–2023).

INTRODUCTION

Intrauterine pathological processes, the most common medical conditions of which are leiomyoma, adenomyosis and infiltrative adenocarcinoma, currently represent a quite prevailing group of gynecological pathology. Considering the prevalence, uterine leiomyoma occurs in 20–30% of women of reproductive age, however, according to some sources, its prevalence can reach even 77% [1]. Over the last century, the pathology has tended to "rejuvenate", in other words, to affect the population who are 10 years

патології на 10 років. Якщо наприкінці минулого століття на лейоміому найчастіше страждали 40-річні жінки, нині – це жінки віком 32–33 роки [2]. Головна проблема лейоміоми полягає у її поширеності та негативному впливі на дітородну функцію жінки: труднощі зачаття, ускладнення вагітності та безпліддя. Як стверджують M. Lisiecki et al., у 20–25 % жінок лейоміома може спричинити тотальне безпліддя [3].

Перебіг лейоміоми може бути як безсимптомним, так і супроводжуватися тяжкими рясними менструальними кровотечами, які суттєво погіршують якість життя через анемію, втому, дисфункцію кишечника й сечовивідних шляхів, психологічний стрес. Тому проблема діагностики та лікування лейоміоми набуває великої соціальної значущості через вплив на реалізацію репродуктивної функції, омолодження контингенту хворих, а також високу частоту оперативних втручань, які нерідко закінчуються видаленням органа [4].

Іншою патологією міометрія є аденоміоз, який відзначається патологічним розростанням ендометрія в матці, спричиняючи гіперпластичні зміни міометрія. Вважалося, що це захворювання пізнього репродуктивного та пременопаузального віку, проте на аденоміоз страждають і жінки репродуктивного віку, що робить важливою якомога ранню діагностику, бажано неінвазивними методами. Донедавна єдиним методом діагностики аденоміозу було гістопатологічне дослідження після гістеректомії. Проте розвиток таких візуалізаційних технологій як трансвагінальна дво- та тривимірна сонографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ) створили можливість діагностувати цю патологію неінвазивно [5]. Візуалізація дала змогу уточнити функціональну анатомію матки, виявити ураження на різній глибині від поверхні розділу ендометрій-міометрій, змінивши наше розуміння природного перебігу та клінічного спектра аденоміозу. Дослідники зазначають на відсутність єдиних гістологічних і візуалізаційних критеріїв у разі сполучення аденоміозу з іншими патологіями матки, зокрема, лейоміомою [6].

Аденокарцинома є частою причиною смерті жінок у розвинених країнах світу. Повідомляється, що синдром полікістозних яєчників і лейоміома матки можуть підвищити ризик зазначеної патології. S. E. Johnatty et al. спостерігали ідентифікацію аденоміозу у 41 % пацієнтів з аденокарциномою [7]. Проте, за іншими даними, ризик впливу ендометріозу на виникнення аденокарциноми складає лише 0,78–2,8 % [8], що, напевно, зумовлено відмінностями в дизайні досліджень, статистичних підходах і діагностичних методах.

Оскільки внутрішньоматкові патологічні процеси суттєво впливають на репродуктивне здоров'я жінок та якість життя, їхнє своєчасне виявлення є одним із пріоритетних завдань сучасної гінекології. Тому розроблення інтегрованого неінвазивного діагностичного підходу, який бере до уваги чинники ризику, симптоми, клінічне обстеження та візуалізацію, створює можливість встановлення точного діагнозу для визначення терапевтичної тактики.

younger. While, at the end of the last century, 40-year-old women most frequently suffered from leiomyoma, today these are women at the age of 32–33 [2]. The key challenge of leiomyoma is its prevalence and negative impact on the female reproductive function: difficulty to conceive, complicated pregnancy and infertility. According to M. Lisiecki et al., in 20–25% of women, leiomyoma can cause total infertility [3].

The course of leiomyoma can be asymptomatic or accompanied by severe heavy menstrual bleeding, significantly impairing the quality of life due to anemia, fatigue, dysfunction of the intestines and urinary tract, psychological distress. Consequently, the issue of diagnosis and treatment of leiomyoma acquires a great social significance resulting from the impact on fulfilling the reproductive function, "rejuvenation" of patient population, as well as a high frequency of surgical interventions, which often end with organ removal [4].

Another pathology of the myometrium is adenomyosis, which is characterized by pathological growth of the endometrium in the uterus, causing hyperplastic changes in the myometrium. It was considered to be a disease of late reproductive and premenopausal age, however, women of reproductive age do also suffer from adenomyosis, and thus, early diagnosis, preferably by non-invasive techniques, becomes of a great importance. Until recently, the only method for diagnosing adenomyosis was histop athological examination after hysterectomy. However, the development of such imaging technologies as transvaginal two- and three-dimensional sonography, magnetic resonance imaging (MRI) have made it possible to diagnose this pathology non-invasively [5]. Imaging enabled clarifying the functional anatomy of the uterus, detecting lesions at different depths from the surface of the endometrium-myometrium, having changed our understanding of the natural course and clinical spectrum of adenomyosis. Researchers note the lack of uniform histological and imaging criteria in case of combination of adenomyosis with other pathologies of the uterus, leiomyoma, in particular [6].

Adenocarcinoma is a frequent cause of death in women in the developed world. Polycystic ovarian syndrome and uterine leiomyoma are reported to be able to increase the risk of this pathology. S. E. Johnatty et al. observed the identification of adenomyosis in 41% of patients with adenocarcinoma [7]. However, according to other data, the risk of impact of endometriosis on occuring adenocarcinoma is only 0.78–2.8% [8], which is probably due to differences in research design, statistical approaches and diagnostic techniques.

Since intrauterine pathological processes substantially affect the female reproductive health and quality of life, early detection of those is one of the priorities of modern gynecology. Therefore, the development of an integrated non-invasive diagnostic approach that takes into account risk factors, symptoms, clinical examination and imaging, makes it possible to establish an accurate diagnosis and determine therapeutic strategy.

Мета роботи – провести систематичний аналіз даних сучасної наукової літератури щодо застосування методів візуалізації в діагностиці патологічних процесів матки та визначити основні напрямки їхнього розвитку при зазначених патологіях.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проаналізовано і систематизовано дані повнотекстових публікацій у закордонних (англомовних) наукових виданнях за період 2013–2020 рр., відібраних шляхом пошуку в базах даних Scopus, Web of Science Core Collection і PubMed за ключовими словами «adenomyosis», «leiomyoma», «adenocarcinoma», «sonography», «sonoelastography».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Візуалізація завжди була незамінною при визначенні етіології та стадії патологічних процесів матки, плануванні лікування та оцінюванні його ефективності, виявленні рецидивів. Трансвагінальне ультразвукове дослідження є найпоширенішим методом візуалізації патологічних процесів матки. Попри переваги методу (інформативність, доступність, неінвазивність), цей метод не завжди дає можливість диференціювати внутрішньоматкові патологічні процеси. УЗ-ангіографія, тривимірна ехографія, як додаткові технології УЗ-діагностики, сприяють підвищенню інформативності в діагностиці зазначених патологій, проте на результати цих методів значною мірою впливає клінічний досвід фахівця, сприяючи суб'єктивізму й ускладнюючи діагностику в разі супутньої патології [9]. На сьогодні для виявлення ознак злоякісності тканин і більш точної диференціації внутрішньоматкових патологічних змін у клінічній практиці почали застосовувати метод соноеластографії (СЕГ), який ґрунтується на вимірюванні й оцінюванні жорсткості і механічних властивостей тканин. Можливості еластографії недавно були адаптовані до більшості високоякісних ультразвукових сканерів. Оскільки майже всі пацієнти зі скаргами на органи малого таза проходять УЗД, соноеластографію можна легко використовувати, просто переключивши сканер у режим еластографії. Цю методику розглядають як віддалену пальпацію органів і тканин через ультразвукові сигнали, аналіз яких надає інформацію щодо зміщень, спричинених зовнішнім механічним або фізіологічним впливом. Ультразвукова система аналізує й маркує зони з різними параметрами пружності та надає візуальні зображення, супроводжуючи їх кількісною інформацією. У процесі соноеластографії за допомогою ультразвукових хвиль та досить невеликої механічної компресії визначають ступінь деформації тканини органа: м'які частини тканини деформуються більшою мірою, а тверді навпаки – меншою. Відомо, що висока твердість або щільність новоутворення є ознакою злоякісності [10].

Якісні та кількісні зміни структури тканини в процесі соноеластографії відбиваються у вигляді комп'ютеризованої колірної шкали, на якій ступінь жорсткості відповідає певному кольору та певним кількісним показникам – бальній шкалі жорсткості,

Purpose – to carry out a systematic analysis of the uptodate scientific literature data regarding the use of imaging methods in diagnosis of pathological processes of the myometrium and determine the main directions of their development in these pathologies.

MATERIALS AND METHODS

The material for the study were publications and results of clinical trials found in Scopus, Web of Science Core Collection and PubMed databases for the period from 2013 to 2020 based on the keywords like "adenomyosis", "leiomyoma", "adenocarcinoma", "sonography", "sonoelastography".

RESULTS AND DISCUSSION

Imaging has always been indispensable in determining the etiology and stage of neoplasm, planning the treatment and assessing its effectiveness as well as detecting relapses. Transvaginal ultrasound is the most common technique of imaging of newly formed processes of the myometrium. Despite its advantages (informativeness, accessibility, non-invasiveness), this technique does not always make it possible to differentiate intrauterine pathological processes. Ultrasound angiography, three-dimensional ultrasound, as supplementary technologies of ultrasound diagnosis, increase the informativeness in diagnosis of these pathologies, however the findings of these methods are greatly influenced by an expert's clinical experience, promoting subjectivity and complicating diagnosis in case of comorbidity [9]. Up to date, in order to detect the signs of tissue malignancy and achieve more accurate differentiation of intrauterine pathological changes, they put sonoelastography, based on measuring and evaluating the stiffness and mechanical properties of tissues, into clinical practice. Elastography potential has recently been adapted to most high-quality ultrasound scanners. Since almost all patients with pelvic complaints undergo ultrasound, sonoelastography can be easily used by simply switching the scanner to elastography mode. This technique is considered as remote palpation of organs and tissues through ultrasound signals, the analysis of which provides information on the displacements caused by external mechanical or physiological influence. The ultrasound system analyzes and marks areas with different elasticity parameters and provides visual images along with quantitative information. In the process of sonoelastography, with the help of ultrasonic waves and quite small mechanical compression, they determine the degree of deformation of the organ tissue: the soft parts of the tissue are deformed to a greater extent, while the hard ones, on the contrary, to a lesser extent. High hardness or density of the tumor are known to be a sign of malignancy [10].

Qualitative and quantitative changes in tissue structure in the process of sonoelastography (SEG) are reflected in the form of a computerized color scale, on which the degree of stiffness corresponds to a certain color and certain quantitative parameters – a scale of

розробленій для різних органів [11]. Так, злоякісний процес, незалежно від його локалізації, відзначається високим ступенем жорсткості тканини та відбивається на колірній шкалі інтенсивним синім кольором, а доброякісні новоутворення – зеленим або червоним. Ці дані є важливим додатковим критерієм у диференційній діагностиці новоутворень різних локалізацій [12].

У клінічній практиці СЕГ проводять на ультразвукових і магнітно-резонансних системах, які використовують різні методи візуалізації. Технологія магнітно-резонансної еластографії (МРЕ), поєднує МРТ-зображення з низькочастотними коливаннями, створюючи візуальну карту – еластограму, яка відбиває жорсткість тканин. Цей метод спочатку застосовували в діагностиці та визначенні стадій фіброзу печінки, натепер МРЕ є додатковим інструментом у диференціації доброякісних і злоякісних пухлин молочної залози, еластичності міокарда й аорти, легень. Хоча МРЕ з однаковою чутливістю дозволяє оцінити швидкість поширення збудження та вимірювати деформацію тканин у будь-якому напрямку, недоліком методу є необхідність високовартісного устаткування, що позначається на поширеності його застосування [13].

Ультразвукова еластографія або соноеластографія набула найбільшого розповсюдження, даючи можливість в процесі дозованої компресії або вібрації оцінити локальні деформації на основі різниці еластичності або жорсткості нормальних і патологічних тканин [14]. Поширенню застосування СЕГ у діагностиці майже всіх вогнищевих і дифузних захворювань внутрішніх і поверхнево розташованих органів сприяло виготовлення апаратів для УЗД з опцією СЕГ, і навіть бездротових портативних [15].

Нині відомі два методи СЕГ: компресійна еластографія й еластографія зсувною хвилею [16]. Компресійна (деформаційна, статична, стрейнова) еластографія досліджує еластичність тканин у реальному часі у В-режимі сканування, аналогічно до кольорової допплерографії. Метод створює можливість провести якісне оцінювання розподілу пружності в тканинах, а ступінь стисливості тканини в передбачуваній зоні патології щодо референтної тканини відбиває коефіцієнт деформації SR (strain ratio). Інформація, отримана під час компресійної еластографії, подається графічно або через колірне картирування. Перевагами методу є можливість одночасного отримання двовимірного ультразвукового й еластографічного зображення та відсутність великих труднощів інтерпретації. Деякі дослідники вважають суттєвим недоліком методу зменшення чутливості пропорційно збільшенню глибини досліджуваних тканин, проте цей недолік певною мірою можна скоригувати, збільшивши кількість п’єзоелементів у високочастотних датчиках [17]. Недоліком методу є його залежність від лікаря-оператора через необхідність визначати силу механічної дії на досліджувану зону. Однак виробники, зважаючи на цей недолік, доповнили апарати індикаторами й інструментами, які допомагають зробити механічні дії оптимальними [18].

stiffness developed for different organs [11]. Thus, the malignant process, regardless of its location, is characterized by a high degree of tissue stiffness and is reflected on the color scale by intense blue, while benign tumors – green or red. These data are an important additional criterion in differential diagnosis of tumors of different locations [12].

In clinical practice, SEG is carried out on ultrasound and magnetic resonance systems using different imaging techniques. Magnetic resonance elastography (MRE) technology combines MRI images with low-frequency oscillations, creating a visual map, that is an elastogram reflecting the stiffness of tissues. This technique was originally used in the diagnosis and determination of stages of liver fibrosis, while currently, MRE is an additional tool for detecting benign and malignant tumors of the breast, the elasticity of the myocardium and aorta, the lungs.

Although MRE with the same sensitivity makes it possible to assess nerve conduction velocity and measure the deformation of tissues in any direction, the disadvantage of this technique is expensive equipment, which does affect the prevalence of its use [13].

Ultrasound elastography or sonoelastography has become the most widespread, which, in the process of dosed compression or vibration, allow to assess local deformations based on the difference in elasticity or stiffness of normal and pathological tissues [14]. Involving SEG in diagnosis of almost all focal and diffuse diseases of internal and superficial organs was facilitated by the production of ultrasound equipment containing SEG option, and even wireless portable ones [15].

At present, there are two SEG techniques: compression elastography and shear-wave elastography [16]. Compression (deformation, static, strain) elastography examines the elasticity of tissues in real time in B-scan mode, similar to color Doppler. The technique makes it possible to qualitatively assess the distribution of elasticity in tissues, while the degree of compressibility of the tissue in the predicted area of pathology vs the reference tissue reflects the strain coefficient SR (strain ratio). The information obtained during compression elastography is presented graphically or through colour flow mapping. The advantages of the method are the possibility of simultaneous obtaining of two-dimensional ultrasound and elastographic images and the absence of great difficulties in interpretation. Some researchers consider reducing sensitivity in proportion to increasing depth of the studied tissues as a significant disadvantage of the method, but this shortcoming can be corrected to some extent via increasing the number of piezoelectric elements in highfrequency sensors [17]. The disadvantage of this method is its dependence on an operator due to the need to determine the strength of mechanical action on the area under study. However, due to this shortcoming, manufacturers have supplemented the devices with indicators and tools that help to make mechanical actions optimal [18].

The principle of shear-wave SEG is based on the objective assessment of the speed of shear waves in

Принцип СЕГ зсувною хвилею ґрунтується на об'єктивному визначенні швидкості просування зсувних хвиль у тканинах і визначенні їхньої пружності (або жорсткості) у кілопаскалях (kPa) [19]. Принцип методу полягає в оцінюванні еластичності тканин за зсувом і деформацією структури через навантаження або ж унаслідок аналізу хвиль, які з'являються при зсуві. Маючи різну еластичність, тканини відчувають різний ступінь деформації: більш еластичні (м'які) тканини деформуються більшою мірою, жорсткі (щільні) – меншою [20]. Проте цей метод має деякі недоліки: занадто слабкий сигнал через маленьку амплітуду зсувної хвилі. Для підвищення ефективності генерації хвиль зсуву акустичним імпульсом на зону дослідження застосовували невелику компресію датчиком через накладення додаткового механічного впливу, внаслідок якого відбувається деформація тканин. СЕГ зсувною хвилею є корисним інструментом діагностики й моніторингу багатьох захворювань, проте розбіжності в технології зсувної хвилі в системах різних виробників певною мірою перешкоджають його застосуванню [21]. Нині продовжується удосконалення погодженості значень, які повідомляються різними системами виробників.

Отже, різні типи СЕГ відрізняються джерелом напруги, викликаним фізичним стисненням, вібрацією або акустичними імпульсними хвилями.

За видом напруги розрізняють статичну й динамічну еластографію. У статичній СЕГ використовується таке статичне стиснення як напруга в разі деформації тканини, у динамічній еластографії – динамічні коливання. Основним принципом статичної еластографії є закон Гука, а динамічної – рівняння пружної хвилі [22].

Нині Європейська федерація ультразвуку в медицині та біології рекомендує застосовувати різні форми еластографії під час дослідження новоутворень різних органів: печінки, вузлів щитоподібної залози, доброякісних і злоякісних лімфатичних вузлів, аномалій простати тощо [23].

В акушерстві та гінекології СЕГ використовують для дослідження шийки матки під час вагітності, новоутворень шийки матки, у разі прогнозування передчасних пологів, патології плаценти, диференціювання патологічної інвазії плаценти, успішного стимулювання пологів. СЕГ в акушерській практиці створює можливість оцінити пружно-еластичні властивості шийки матки й одержати клінічно значущу інформацію щодо фізіологічних змін, які відбуваються в позаклітинній матриці шийки матки та знижують пружність і збільшують її розтяжність. За повідомленням L.C. Carlson et al., значення швидкості зсувної хвилі зростають від дистальних до проксимальних відділів матки, а більш високі значення – у зоні внутрішнього зіва [24]. За даними E. Hernandez-Andrade et al., які порівнювали значення швидкості зсувної хвилі на різних ділянках шийки матки та різній глибині під час 11–36 тижнів гестації, і відзначали, що у зоні внутрішнього зіва швидкість зсувної хвилі ендоцервіксу була вірогідно нижче, ніж в інших локалізаціях тільки після 14 тиж. гестації; у зоні

tissues along with their elasticity (or stiffness) in kilopascals (kPa) [19]. The principle of the method is to estimate the elasticity of tissues by shear and deformation of the structure resulting from the load or due to the analysis of waves occurring during shear. Having different elasticities, tissues experience different degrees of deformation: more elastic (soft) tissues are deformed to a greater extent, hard (dense) – to a lesser extent [20]. However, this technique has some disadvantages: the signal is too weak due to the small amplitude of the shear wave. In order to increase the efficiency of the generation of shear waves by an acoustic pulse on the area under study, one should apply minor compression by the sensor through imposition of additional mechanical impact resulting in tissue deformation. Shearwave SEG is a useful tool for diagnosing and monitoring many diseases, however the differences in shear-wave technology in systems of different manufacturers prevent its use to some extent [21]. Up to date, the consistency of the values reported by different manufacturers' systems continues to be improved.

Thus, different SEG types differ in terms of the voltage source caused by physical compression, vibration or acoustic pulse waves.

According to the voltage type, there are static and dynamic elastography. In static SEG, static compression such as stress in case of tissue deformation is used, in dynamic elastography – dynamic oscillations. The core principle of static elastography is Hooke's law, while the one of dynamic elastography – elastic wave equation [22].

Currently, European Federation of Ultrasound in Medicine and Biology recommends applying various forms of elastography when studying tumors of the organs like liver, thyroid nodules, benign and malignant lymph nodes, prostate abnormalities, etc. [23].

In Obstetrics and Gynecology, SEG is used to study the cervix during pregnancy, cervical tumors, in case of predicting premature birth, placental pathology, differentiation of pathological placental invasion, successful stimulation of childbirth. In obstetric practice, SEG makes it possible to assess the elastic properties of the cervix and obtain clinically relevant information on physiological changes occurring in the extracellular matrix of the cervix and reducing elasticity and increasing its extensibility. According to L.C. Carlson et al., the values of the shearwave velocity are increasing from the distal to the proximal parts of the uterus, while the higher values – in the area of the internal os [24]. According to E. Hernandez-Andrade et al., who compared the values of the shear-wave velocity in different parts of the cervix and different depths at 11–36 weeks of gestation, in the area of the internal os, the shear-wave velocity of the endocervix was significantly lower than in other locations only after 14 weeks of gestation; in the area of the external os, the shear-wave velocity in the anterior part and the endocervix was probably lower vs other locations [25].

Sonoelastographic criteria for assessing the cervix in normal and isthmic-cervical insufficiency, maturation of the cervix (its shortening and softening) to predict

зовнішнього зіва швидкість зсувної хвилі в передній частині й ендоцервіксі була вірогідно нижче проти інших локалізацій [25].

Визначено соноеластографічні критерії оцінювання шийки матки в нормі та при істмічно-цервікальній недостатності, дозріванні шийки матки (її вкорочення й розм'якшення) для прогнозування передчасних пологів [26]. Розроблено еластографічні шаблони тканин маткових труб, міометрія й ендометрія в жінок із трубною/матковою вагітністю. При компресійній СЕГ незмінені маткові труби картирувалися у вигляді еластичних структур зеленого кольору з жовтими та червоними фрагментами, а рубцево-змінені маткові труби – як тканини зеленого кольору з жорсткими синіми елементами. Проте дослідники вважають недоцільним застосування СЕГ у відриві від даних сірошкальної ехографії, оскільки в цьому випадку незрозуміло, еластичні властивості яких структур оцінюються. Компресійна СЕГ у діагностиці трубної вагітності може бути використана як додатковий ультразвуковий метод обстеження поряд з допплерографією та тривимірною ехографією в комплексному алгоритмі обстеження [27].

СЕГ може полегшити пошук плодового яйця у випадку позаматкової вагітності, оскільки хоріальна тканина та тканина плодового яйця мають різну щільність у порівнянні зі щільністю незміненої тканини маткових труб і зв'язкового апарату матки. Тому на еластограмі плодове яйце картирується синіми відтінками з наявністю високоеластичного обідка на тлі еластичних тканин зеленого кольору [28]. За повідомленням S. Phatak et al., у разі помірно підвищених значень β-хоріального гонадотропіну людини та сумнівній візуалізації плодового яйця стандартним УЗД, чутливість і специфічність соноеластографії склада є 95,2 %, а точність – 94,9 %, що демонструє надійність СЕГ у діагностиці позаматкової вагітності [29]. Методом еластографії зсувної хвилі визначено параметри еластичності міометрія та шийки матки в разі позаматкової вагітності, ранньої внутрішньоутробної вагітності та за її відсутності. Встановлено, що еластичність міометрія в групі позаматкової вагітності мала більш низькі значення (8,31 кПа) проти груп порівняння (8,83 кПа і 14,85 кПа, відповідно) [30].

Попри можливості УЗД, гістеросальпінгографії, комп'ютерної томографії (КТ) і МРТ оцінити стан матки після кесаревого розтину (розміри матки, стан порожнини, наявність об'ємних утворень і дефектів стінки матки), вони не дають змогу оцінити властивості міометрія через відсутність кореляції сірошкальних діагностичних зображень і наявних змін матки. Вивчення еластичності рубця після кесаревого розтину методом СЕГ виявило підвищену жорсткість рубця на матці в порівнянні з оточуючим міометрієм, проте показники коефіцієнта деформації (SR) значущо не відрізнялися, залежно від терміну проведення кесаревого розтину (до або під час активних пологів), типу шва або гіпертермії на післяпологовому етапі [31]. А. М. Приходько та співавтори звернули увагу на можливості використання СЕГ для оцінювання змін у міометрії після пологів з огляду на метод розродження.

preterm birth have been determined [26]. The elastographic patterns of the fallopian tubes, myometrium and endometrial tissues in women with tubal/uterine pregnancy have been developed. In compression SEG, the unchanged fallopian tubes were mapped in the form of elastic green structures with yellow and red fragments, and the scar-altered fallopian tubes were mapped as green tissues with stiff blue elements.

However, researchers consider it inappropriate to use SEG in isolation from the data of gray-scale ultrasound, because in this case, it is unclear, the elastic properties of which structures are assessed. Compression SEG in diagnosis of tubal pregnancy can be used as an additional ultrasound method of examination along with Doppler and three-dimensional ultrasound in a comprehensive examination algorithm [27].

SEG can simplify the search for the ovum in case of tubal pregnancy, since the chorionic tissue and the ovum tissue have different densities compared to the density of the unaltered uterine tissue and uterine ligaments. Thus, on the elastogram, the ovum is mapped in blue with the presence of a highly elastic rim on the background of elastic green tissues [28]. According to S. Phatak et al., in case of moderately elevated values of human β-chorionic gonadotropin and ambiguous imaging of the ovum by standard ultrasound, the sensitivity and specificity of sonoelastography is 95.2% while accuracy is 94.9%, demonstrating the reliability of SEG in diagnosis of tubal pregnancy [29]. The parameters of elasticity of the myometrium and the cervix in case of tubal pregnancy, early intrauterine pregnancy and in its absence were determined by means of shear-wave elastography. It was found that the elasticity of the myometrium in the group of tubal pregnancy had lower values (8.31 kPa) vs the comparison groups (8.83 kPa and 14.85 kPa, respectively) [30].

Despite the potential of ultrasound, hysterosalpingography, computed tomography (CT) and MRI in assessing the state of the uterus after cesarean section (uterine size, cavity, the presence of volume formations and defects of the uterine wall), they do not make it possible to assess the properties of the myometrium due to lack of correlation of grey-scale diagnostic images and existing changes in the uterus. Studying the elasticity of the scar after cesarean section by means SEG revealed increased stiffness of the scar on the uterus compared to the surrounding myometrium, however the coefficient of deformation (SR) did not differ significantly, depending on the duration of cesarean section (before or during active delivery), suture type or hyper-thermia at the postpartum stage [31]. A.M. Prikhodko et al. drew attention to SEG potential in assessing changes in the myometrium after childbirth in view of the method of delivery. Compared to women after spontaneous delivery in 3 months after cesarean section, significantly lower values of the index of elasticity of the cervix and the anterior wall of the uterus were detected by compression SEG. This indicates that the scar on the uterus after cesarean section affects the restoration of the anterior wall and the formation of the cervix [32]. Other researchers have reported SEG potential to determine the visco-

У порівнянні з жінками після мимовільних пологів через 3 міс. після кесаревого розтину були виявлені методом компресійної СЕГ вірогідно менші значення індексу еластичності шийки матки і ділянки передньої стінки матки. Це свідчить, що рубець на матці після кесаревого розтину впливає на відновлення передньої стінки та формування шийки матки [32]. Інші дослідники повідомили про можливість СЕГ після кесаревого розтину визначити в'язкопружні властивості найтоншої частини маткового рубця, що важливо при плануванні подальших вагітностей [33].

СЕГ має значення в диференційній діагностиці доброякісних і злоякісних утворень яєчників: доброякісні пухлини яєчників відзначаються більшою жорсткістю проти злоякісних утворень [34]. Використання СЕГ у разі реакції раку яєчників на неоад'ювантну хіміотерапію виявило більшу жорсткість пухлини після терапії [35]. СЕГ дає змогу проведення диференційної діагностики характеру вмісту яєчників, яке нерідко не відрізняє УЗД у В-режимі, що має певне значення у визначенні тактики операційного втручання [36].

СЕГ усе частіше застосовують для діагностики злоякісної патології шийки матки. Дослідники вказують, що переважним типом еластограми при раку шийки матки був V еластотип зі здебільшого синім картируванням, рідше – IV еластотип; середній коефіцієнт жорсткості пухлини був 8,97 [37].

Дослідники пропонують використовувати СЕГ для виявлення змін еластичності шийки матки, що сприяє об'єктивізації оцінювання відповіді пухлини на консервативну терапію при раку зазначеної локалізації [38]. Оцінювання ефективності променевої терапії через 6 міс. у хворих на рак шийки матки за допомогою СЕГ виявило, що більш статистично значущим був V еластотип, а через 1 рік – IV еластотип і коефіцієнт жорсткості 1,1 ± 0,1, що відповідало повному лікувальному ефекту [39].

Компресійна СЕГ разом із допплерографією дозволяють виявити початковий інвазивний ріст раку шийки матки в сечовий міхур, що сприяє обранню правильної терапевтичної тактики [40].

За інформацією закордонних джерел, СЕГ має високу інформативність щодо визначення коефіцієнта жорсткості новоутворень. Так, коефіцієнт жорсткості в пухлині був значно вищим проти незміненої тканини й у середньому дорівнював 3,4, а через променеву терапію знижувався до 1; водночас у разі залишкової пухлини значення коефіцієнта жорсткості не змінювалося [41].

Ознайомившись із доступною літературою можна дійти висновку щодо невеликої кількості досліджень із застосування СЕГ у діагностиці захворювань матки. Дослідження здорових жінок репродуктивного віку методом СЕГ зсувною хвилею дало можливість встановити нормативні значення жорсткості (модуль Юнга) для незміненого ендометрія, ендоцервіксу, міометрія шийки та тіла матки: для ендометрія – від 5,7 до 29,3 кПа (медіана 16,5 кПа) (Emean), від 7,7 до 33,7 кПа (17,6 кПа) (Emax); ендоцервіксу – від 17,2 до 49,7 кПа (33,1 кПа), від 18,3 до 52,9 кПа (38,8 кПа); міометрія тіла матки –

elastic properties of the thinnest part of the uterine scar after cesarean section, which is essential when planning further pregnancy [33].

SEG is important in differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors: benign ovarian tumors are characterized by more pronounced stiffness in compa rison with malignant ones [34]. Using SEG in case of ovarian cancer response to neoadjuvant chemotherapy revealed greater tumor stiffness after therapy [35]. SEG makes it possible to perform differential diagnosis of the nature of the ovarian contents, which often does not differ from ultrasound in B-mode, having certain significance in determining the strategy of surgery [36].

SEG is increasingly used to diagnose malignant cervical pathology. The researchers point out that the predominant type of elastogram in cervical cancer was elastotype V with mostly blue mapping, less often – elastotype IV; the average tumor stiffness was 8.97 [37].

The scientists suggest using SEG to detect changes in cervical elasticity, which contributes to the objectification of the assessment of tumor response to conservative therapy in case of cancer of certain location [38]. SEG assessment of the effectiveness of radiation therapy in patients with cervical cancer after 6 months, revealed that more statistically significant was elastotype V, and in 1 year – elastotype IV and a stiffness factor of 1.1 ± 0.1, which corresponded to the full therapeutic effect [39].

Compression SEG in combination with Doppler enables detecting the initial invasive growth of cervical cancer into the bladder, which contributes to the choice of the appropriate therapeutic strategy [40].

According to foreign sources, SEG is highly informative in determining the hardness coefficient of neoplasms. Thus, the hardness coefficient in the tumor was significantly higher vs unchanged tissue and averaged 3.4, and due to radiation therapy decreased to 1; at the same time, in case of a residual tumor, the value of hardness coefficient did not change [41].

Having got acquainted with the available literature, one can conclude that there are few studies dealing with SEG in diagnosis of uterine diseases. The study of healthy women of reproductive age by means of shear-wave SEG has made it possible to establish the normative values of stiffness (Young's module) for the unchanged endometrium, endocervix, cervical and uterine myometrium: for the endometrium – from 5.7 to 29.3 kPa (median 16.5 kPa) (Emean), from 7.7 to 33.7 kPa (17.6 kPa) (Emax); endocer-vix – from 17.2 to 49.7 kPa (33.1 kPa), from 18.3 to 52.9 kPa (38.8 kPa); uterine body myometrium – from 7.0 to 41.8 kPa (22.3 kPa) (Emean), from 10.7 to 57.0 kPa (29.3 kPa) (Emax); cervical myometrium – from 17.2 to 83.7 kPa (42.3 kPa), from 22.6 to 99.5 kPa (52.4 kPa) [42]. According to V.V. Mitkov et al., the values of Young's module for uterine myometrium in reproductive and postmenopausal patients significanly differed; Young's module of the unchanged myometrium does not depend on the phase of the female menstrual cycle [43].

від 7,0 до 41,8 кПа (22,3 кПа) (Emean), від 10,7 до 57,0 кПа (29,3 кПа) (Emax); міометрія шийки матки – від 17,2 до 83,7 кПа (42,3 кПа), від 22,6 до 99,5 кПа (52,4 кПа) [42]. За повідомленням В. В. Мітькова та співавторів значення модуля Юнга для міометрія тіла матки в пацієнток репродуктивного та періоду постменопаузи вірогідно розрізнялися, значення модуля Юнга незміненого міометрія не залежить від фази менструального циклу жінки [43].

X. Zhang et al. експериментально визначили частоту поширення поперечної хвилі при трансвагінальній ультразвуковій віброеластографії та припустили можливість використання цього методу в процесі діагностики патології матки, зокрема, аденоміозу [44]. За іншими відомостями, у жінок із підозрою на аденоміоз порогове значення модуля Юнга у 35 кПа характеризується чутливістю 92,2 % і специфічністю – 95,0 % [45].

Вивчення різних патологій ендометрія дозволяють дійти висновку, що атрофічні й нормальні тканини ендометрія є більш м'якими в порівнянні з тканинами поліпів ендометрія й гіпертрофованих тканин [46].

Компресійна СЕГ створює можливість для своєчасної діагностики й диференціювання не тільки патологічних процесів ендометрія, а й поєднаних із патологією міометрія, що є важливим при розробці адекватної лікувальної тактики. На думку І. Білозорова та співавт., долучення до діагностичного алгоритму компресійної СЕГ дало змогу підвищити чутливість УЗД у разі патології ендометрія на 14,2 %, а в поєднаній патології ендометрія й міометрія – на 10,8 % [47].

До переваг СЕГ належить його здатність розрізнити такі доброякісні ураження ендометрія як поліпи та гіперплазію на ранніх стадіях [48].

На думку G. Marfani et al., СЕГ у разі уражень ендометрія може використовуватися замість КТ і МРТ. Це твердження базується на порівняльному аналізі діагнозів, поставлених за результатами гістопатологічного дослідження, звичайного УЗД і еластограми з розрахованими коефіцієнтами деформації. Виявилося, що чутливість, специфічність і діагностична точність УЗД склали 90,28 %, 80 % і 88,5 %, відповідно; чутливість, специфічність і діагностична точність СЕГ – 93,06 %, 86,67 % і 91,95 %, відповідно. Отже, СЕГ має досить високу діагностичну цінність, проте не опромінює пацієнта та має більш низьку вартість, що важливо для країн з обмеженими економічними ресурсами [49].

Компресійну СЕГ можна застосовувати для візуалізації внутрішньоматкових новоутворень. Поліпи ендометрія виявляються як м'які ураження, підслизові міоми – як тверді [50]. P. Czuczwar et al. порівняли можливості УЗД у В-режимі, кольорової допплерографії та компресійної СЕГ для візуалізації різної жорсткості поліпів ендометрія та підслизових міом. Показники діагностичної точності цих методів склали 70,2%, 65,9% і 89,4%, відповідно. Частка правильних результатів була значно вищою для компресійної СЕГ проти зазначених методів, що виявило її додаткові

X. Zhang et al. experimentally assessed the frequency of transverse wave propagation in transvaginal ultrasound vibroelastography and suggested the applicability of this method in diagnosis of uterine pathology, in particular, adenomyosis [44]. According to other data, in women with suspected adenomyosis, the threshold value of Young's module of 35 kPa is characterized by sensitivity of 92.2% and specificity of 95.0% [45].

Due to studying various pathologies of the endometrium, it was concluded that atrophic and normal endometrial tissues were softer compared to the tissues of endometrial polyps and hypertrophied tissues [46].

Compression SEG enables early diagnosis and differentiation not only of pathological processes of the endometrium, but also the ones associated with the pathology of the myometrium, that is essential in the development of adequate treatment strategy. According to I. Bilozorov et al., involving compression SEG to the diagnostic algorithm allowed to increase the sensitivity of ultrasound in case of endometrial pathology by 14.2%, and in the combined pathology of the endometrium and myometrium – by 10.8% [47].

SEG advantages include its ability to distinguish such benign endometrial lesions as polyps and hyperplasia at the early stages [48].

According to G. Marfani et al., in case of endometrial lesions, SEG can be used instead of CT and MRI. This statement is based on a comparative analysis of diagnoses made by histopathological examination, ordinary ultrasound and elastogram with the calculated deformation coefficients. It was found that the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of ultrasound were 90.28%, 80% and 88.5%, respectively; sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of SEG were 93.06%, 86.67% and 91.95%, respectively. Thus, SEG has a fairly high diagnostic value, but does not irradiate the patient and has a lower cost, which is important for countries with limited economic resources [49].

Compression SEG can be used to visualize intrauterine tumors. Endometrial polyps appeared as soft lesions, submucosal fibroids as hard ones [50]. P. Czuczwar et al. compared the potential of B-mode ultrasound, color Doppler and compression SEG to visualize different stiffness of endometrial polyps and submucosal fibroids. The diagnostic accuracy of those techniques was 70.2%, 65.9% and 89.4%, respectively. The ratio of correct findings was significantly higher for compression SEG vs the listed techniques, which revealed its additional potential in case of differentiation of intrauterine lesions [51].

SEG is used as an additional method to improve standard B-mode ultrasound in the process of detecting uterine tumors in pre- and postmenopausal women. Uterine leiomyoma tissues are harder than normal tissues, and a single sample of carcinoma is softer than normal tissue [52].

D. Che et al. have demonstrated the potential of transvaginal SEG to differentiate endometrial cancer from benign tumors, dividing endometrial lesions, depending on the dominant SEG color patterns, into three types.

можливості у разі диференціації внутрішньоматкових уражень [51].

СЕГ застосовують як додатковий метод для поліпшення стандартного УЗД у В-режимі в процесі виявлення пухлин матки в жінок у пре- та постменопаузі. Тканини лейоміоми матки більш жорсткі проти нормальних тканин, а одиничний зразок карциноми – м'якший, ніж нормальна тканина [52].

D. Che et al. продемонстрували можливості трансвагінальної СЕГ для диференціації раку ендометрія від доброякісних новоутворень, розподіливши ураження ендометрія, залежно від домінівних колірних паттернів СЕГ, на три типи. За таких обставин коефіцієнт деформації (SR) має відмінні діагностичні ознаки при пороговому значенні 3,02, забезпечуючи чутливість 81,7 %, специфічність – 85 %, позитивну прогностичну цінність – 83,3 % і негативну прогностичну цінність – 83,5 % [53]. У процесі диференційної діагностики раку ендометрія й гіперплазії ендометрія M. Abdel Latif et al. виявили, що при пороговому значенні SR 7,2 чутливість і специфічність СЕГ становили 92,3 % і 100 %, відповідно [54]. При диференційній діагностиці раку ендометрія й атипової гіперплазії ендометрія, за відомостями M. R. Metin et al., при значенні SR 1,05 чутливість СЕГ становила 92,9 % і специфічність – 71,9 %. [55].

СЕГ розцінюють як додатковий метод оцінювання глибина інвазії в міометрій та цервікальний канал у разі раку ендометрія. В. Гажонова та співавт. виявили, що в проекції ендометрія, відповідній пухлинній ділянці злоякісного походження, відзначалася ділянка рівномірно високої жорсткості, як і в зоні м'язової інвазії раку ендометрія [56]. Однак, за даними М. А. Чекалова та співавторів, висока щільність у процесі СЕГ виявлялася тільки на поодиноких ділянках пухлини й у зоні інвазії в міометрій, що свідчить про неоднорідність її структури [57]. Включення еластографії до комплексного УЗД суттєво підвищує його інформативність у разі діагностики раку ендометрія: чутливість методу становила 87,8 %, специфічність – 86,9 % [58].

R. Lu et al. зазначають, що СЕГ має діагностичну цінність під час диференційної діагностики доброякісних і злоякісних уражень шийки матки [59].

Аналізуючи можливості компресійної СЕГ і контрастно-посиленого УЗД у процесі диференційної діагностики первинних і метастатичних пухлин яєчників у хворих на рак тіла матки, деякі автори показали, що УЗД дає змогу чітко виявити новоутворення в незбільшених яєчниках і запідозрити метастази. У солідно-кістозних новоутвореннях у випадках сполученого ураження рівною мірою візуалізувалися жорсткі й еластичні ділянки, які картирувалися синім і зеленим кольорами, що відповідало четвертому типу еластограми. Метастатичні пухлини яєчників відзначалися як структури високої жорсткості синього кольору – переважно п'ятий тип еластограми [60].

СЕГ у реальному часі створює можливість для визначення соноеластографічних ознак міометрія, міоми й аденоміозу, оскільки вони мають різні еластографічні характеристики й різний колір. Міоми здебільшого темніші, а аденоміоз яскравіший проти

Under these circumstances, the deformation coefficient (SR) has excellent diagnostic features at a threshold value of 3.02, providing sensitivity of 81.7%, specificity of 85%, positive prognostic value of 83.3% and negative prognostic value of 83.5% [53]. In the process of differential diagnosis of endometrial cancer and endometrial hyperplasia, M. Abdel Latif et al. found that at a threshold value of SR 7.2, SEG sensitivity and specificity were 92.3% and 100%, respectively [54]. In differential diagnosis of endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia, according to M. R. Metin et al., at SR 1.05, SEG sensitivity was 92.9%, specificity – 71.9%. [55].

SEG is considered as a supplementary technique of assessing the depth of invasion in the myometrium and cervical canal in case of endometrial cancer. V. Gazhonova et al. found that in the projection of the endometrium, corresponding to the tumor area of malignant origin, there was an area of uniformly high hardness, like in the area of muscular invasion of endometrial cancer [56]. However, according to M.. Chekalov et al., high density in the process of SEG was detected only in single areas of the tumor and in the area of invasion in the myometrium, indicating the heterogeneity of its structure [57]. Including elastography in complete ultrasound significantly increases its informativeness in case of diagnosing endometrial cancer: the sensitivity of the technique was 87.8%, specificity – 86.9% [58].

R. Lu et al. note that SEG has a diagnostic value in differential diagnosis of benign and malignant lesions of the cervix [59].

Analyzing the potential of compression SEG and contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of primary and metastatic ovarian tumors in patients with uterine cancer, some authors have shown that ultrasound can clearly detect tumors in non-enlarged ovaries and suspect metastases. In solid-cystic neoplasms, in cases of combined lesions, hard and elastic areas were equally visualized, which were mapped in blue and green, corresponding to type IV elastogram. Metastatic ovarian tumors have been reported as high-hardness blue structures, mainly type V elastogram [60].

Real-time SEG makes it possible to detect sonoelastographic signs of myometrium, myoma, and adenomyosis since they have different elastographic characteristics and different colors. Myomas are mainly darker while adenomyosis is brighter than the surrounding myometrium. Adenomyosis and fibroids differed in texture: fibroids were harder compared to adenomyosis [61]. B. Stoelinga et al. in a prospective diagnostic study pointed to a high degree probability of compression SEG as a supplementary technique to standard ultrasound in B-mode in the process of differential diagnosis of fibroids and adenomyosis, which corresponded to MRI findings [62].

Determining the myometrial stiffness in adenomyosis established threshold (34.6 kPa) and borderline value (45.4 kPa) of Young's module. At the same time, shear-wave SEG sensitivity and specificity in diagnosis of adenomyosis was 89.7% and 92.9%, respectively [63].

According to A.N Sench et al., SEG probably established greater stiffness of uterine myomas and adenomyosis

навколишнього міометрія. Аденоміоз і фіброми відрізнялися за текстурою: фіброми більш жорсткі проти аденоміозу [61]. B. Stoelinga et al. у проспективному діагностичному дослідженні зазначили на високий ступінь вірогідності компресійної СЕГ як додаткового методу до стандартного УЗД у В-режимі у процесі диференційної діагностики міоми й аденоміозу, що відповідало результатам МРТ [62].

Визначення жорсткості міометрія при аденоміозі встановило порогове (34,6 кПа) та граничне значення (45,4 кПа) модуля Юнга. Водночас чутливість і специфічність СЕГ зсувною хвилею в діагностиці аденоміозу склала 89,7 і 92,9 %, відповідно [63].

На думку А. Н. Сенча та співавт., СЕГ вірогідно встановила більшу жорсткість міоми матки й ділянок аденоміозу, ніж у незміненому міометрії, тому ці методики можна використовувати в діагностиці патології міометрія з високим ступенем діагностичної точності. Проте дослідники наголошують на обмежених можливостях СЕГ під час диференційної діагностики аденоміозу й міоми матки [64].

Нещодавнє дослідження J. J. Li et al. діагностичної спроможності СЕГ зсувною хвилею при аденоміозі показало поліпшення точності діагностики, що напряму впливало на успішність лікування жінок, які хочуть зачати дитину [65].

В іншому проспективному дослідженні за допомогою СЕГ оцінювали нормальну тканину матки, з огляду на вік, наявність міоми матки й аденоміоз. Деформації тканини вимірювали під час циклу стиснення у двох ділянках дослідження, які розміщувалися одна над іншою в передньому нижньому сегменті матки. Максимальне співвідношення деформації склало «віковий індекс», який вірогідно негативно корелював із віком жінок. Середні «індекси ураження» були вірогідно різними у групах міоми матки, аденоміозу й контрольної та складали 2,65, 0,44 і 1,19, відповідно [66].

Пілотне дослідження M. Zhang et al. можливостей трансвагінальної СЕГ зсувною хвилею не виявило вірогідних відмінностей у значеннях зсувної хвилі при аденоміозі й лейоміомі. Проте значення зсувної хвилі міометрія були вищими в матці з аденоміозом і лейоміомою проти матки з міометрієм, що ймовірно можна брати до уваги у разі оцінювання відповіді на лікування [67]. Своєчасне виявлення новоутворень міометрія, які останнім часом є поширеною патологією жіночої репродуктивної системи, є актуальною гінекологічною проблемою через її збільшення, можливість злоякісності та рецидивування. Складність виявлення зазначеної патології, особливо їх сполученості, спрямовує на пошук нових алгоритмів діагностики патологічних процесів міометрія, метою чого зрештою є визначення персоніфікованої тактики лікування хворих жінок. Останнім часом усе частіше застосовують можливості соноеластографії для якісного та кількісного оцінювання механічних властивостей тканин матки. Ультразвуковий аналіз картини еластичності патологічних і навколишніх тканин сприяє диференційній діагностиці, моніторингу лікування захворювань матки.

than in unchanged myometrium, so these techniques can be used in diagnosis of myometrial pathology with a high degree of diagnostic accuracy. However, researchers emphasize the limited capabilities of SEG in differential diagnosis of adenomyosis and uterine myomas [64].

A recent study of shear-wave SEG diagnostic potential carried out by J. J. Li et al. showed improved accuracy of diagnosis, which directly affected the success of treatment of women planning to conceive a child [65].

Another prospective study used SEG to assess normal uterine tissue taking into account age, uterine fibroids, and adenomyosis. Tissue deformities were measured during the compression cycle in two areas under study, which were placed one above another in the anterior lower segment of the uterus. The maximum deformation ratio formed “age index”, which probably correlated negatively with the age of women. The average “lesion indices” were significantly different in the groups of uterine fibroids, adenomyosis and control one: 2.65, 0.44 and 1.19, respectively [66].

The pilot study by M. Zhang et al. dealing with the potential of transvaginal shear-wave SEG did not reveal any significant differences in the values of shear wave in adenomyosis and leiomyoma. However, the values of the shear wave of the myometrium were higher in the uterus with adenomyosis and leiomyoma vs the uterus with myometrium, which can probably be taken into account when assessing the response to treatment [67]. Early detection of myometrial neoplasms, which have recently become a common pathology of the female reproductive system, is an urgent gynecological challenge due to its prevalence, malignancy and recurrence potential. The difficulty in revealing this pathology, especially in combination, initiates the search for new algorithms for diagnosing pathological processes of the myometrium aimed at ultimately determining the personalized strategy of treatment of female patients. Recently, sonoelastography potential has been increasingly used for qualitative and quantitative assessment of the mechanical properties of uterine tissues.

Ultrasound analysis of the pattern of elasticity of pathological and surrounding tissues contributes to differential diagnosis, monitoring of treatment of uterine diseases.

In spite of active exploring the technique potential in case of various diseases, one may point to the limited number of studies on the diagnosis of myometrial pathology. Especially, the lack of general standards of technique and interpretation of sonoelastography findings in the reproductive system pathology should be noted. We did not manage to find substantiated motivation of applying sonoelastography in gynecological pathology, only recommendations to use the method similarly to studying other organs.

Including sonoelastography data in grayscale diagnostic images is useful for differentiating leiomyoma, adenomyosis, and normal uterus, which results in increased accuracy and diagnostic consistency.

Попри активне вивчення можливостей методу в разі різних захворювань, можна зазначити на обмежену кількість досліджень щодо питань діагностики патології міометрія. Особливо хочеться зазначити брак загальних стандартів техніки проведення та інтерпретації отриманих результатів соноеластографії при патології репродуктивної системи. Ми не зустріли аргументованої мотивації застосування соноеластографії при гінекологічній патології, лише рекомендації застосовувати методику за аналогією з дослідженням інших органів.

Додавання даних соноеластографії до сірошкальних діагностичних зображень є корисним для диференціації лейоміоми, адеміозу та нормальної матки, що відбивається у підвищенні точності та діагностичній узгодженості.

ВИСНОВКИ

На сьогодні зазначається обмежена кількість досліджень щодо питань діагностики патології матки та брак загальних стандартів техніки проведення та інтерпретації отриманих результатів соноеластографії при патології репродуктивної системи. Додавання даних соноеластографії до сірошкальних діагностичних зображень є корисним для диференціації лейоміоми, аденоміозу та нормальної матки, що відбивається у підвищенні точності та діагностичній узгодженості. Перспективність соноеластографії полягає в підвищенні точності діагностики, безпечності та доступності метода, невеликій вартості. Це сприяє можливості більш широкого впровадження методу в клінічну практику з метою отримання додаткової діагностичної інформації.

CONCLUSIONS

Up to date, there is a limited number of studies on diagnosing uterine pathology along with the lack of general standards of techniques for conducting and interpreting sonoelastography findings in the reproductive system pathology. Including sonoelastography data in grayscale diagnostic images is useful for differentiating leiomyoma, adenomyosis, and normal uterus, which results in increased accuracy and diagnostic consistency. The potential of sonoelastography consists in increasing the accuracy of diagnosis, safety and affordability of the method. This contributes to the possibility of wider implementation of the technique in clinical practice in order to obtain additional diagnostic information/

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., Gupta D., Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nature reviews. Disease primers.* 2016. Vol. 2. 16043 p. DOI: https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.43
2. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International journal of fertility & sterility.* 2016. Vol. 9(4). P. 424–435. DOI: https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599
3. Lisiecki M., Paszkowski M., Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. *Przegląd menopauzalny*. 2017. Vol. 16(4). P. 137–140. DOI: https://doi.org/10.5114/pm.2017.72759
4. Donnez J., Dolmans M. M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human reproduction update*. 2016. Vol. 22(6). P. 665–686. DOI: https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023
5. Tellum T., Nygaard S., Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2020. Vol. 27(2). P. 408–418.e3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.001

REFERENCES

1. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nature reviews. Disease primers.* 2016;2:16043. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.43
2. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International journal of fertility & sterility*. 2016;9(4):424–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599
3. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. *Przegląd menopauzalny*. 2017;16(4):137–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.5114/pm.2017.72759
4. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human reproduction update.* 2016;22(6):665–86. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023
5. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2020;27(2):408–18.e3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.001

6. Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M. S., Carmona F., Fraser I. S. et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human reproduction update.* 2020. Vol. 26(3). P. 392–411. DOI: https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049
7. Johnatty S. E., Stewart C. J. R., Smith D., Nguyen A., O'Dwyer J., O'Mara T. A. et al. Co-existence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis in women with endometrial cancer. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10(1). 3621 p. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-59916-1
8. Poole E. M., Lin W. T., Kvaskoff M., De Vivo I., Terry K. L., Missmer S. A. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. *Cancer causes & control*. 2017. Vol. 28(5). P. 437–445. DOI: https://doi.org/10.1007/s10552-017-0856-4
9. Abramowicz J. S. Obstetric ultrasound: where are we and where are we going? *Ultrasonography.* 2021. Vol. 40(1). P. 57–74. DOI: https://doi.org/10.14366/usg.20088
10. Sigrist R. M. S., Liau J., Kaffas A. E., Chammas M. C., Willmann J. K. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics.* 2017. Vol. 7. P. 1303–1329. DOI: https://doi.org/10.7150/thno.18650
11. Ozturk A., Grajo J. R., Dhyani M., Anthony B. W., Samir A. E. Principles of ultrasound elastography. *Abdominal radiology (NY)*. 2018. Vol. 43(4). P. 773–785. DOI: https://doi.org/10.1007/s00261-018-1475-6
12. Gennisson J. L., Deffieux T., Fink M., Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging.* 2013. Vol. 94(5). P. 487–495. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022
13. Yin M., Venkatesh S. K. Ultrasound or MR elastography of liver: which one shall I use?. *Abdominal radiology (NY)*. 2018. Vol. 43(7). P. 1546–1551. DOI: https://doi.org/10.1007/s00261-017-1340-z
14. Hawes R. H., Fockens P., Varadarajulu S. Endosonography. 4th ed. *Elsevier*. 2018. P. 2–12.
15. Shin B., Jeon S., Ryu J., Kwon H. J. Elastography for portable ultrasound. *Biomedical engineering letters.* 2017. Vol. 8(1). P. 101–116. DOI: https://doi.org/10.1177/0161734617716938
16. Sigrist R. M. S., Liau J., Kaffas A. E., Chammas M. C., Willmann J. K. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017. Vol. 7(5). P. 1303–1329. DOI: https://doi.org/10.7150/thno.18650
17. Kim H. J., Kim S. M., Kim B., Yun B. L., Jang M., Ko Y. et al. Comparison of strain and shear wave elastography for qualitative and quantitative assessment of breast masses in the same population. *Scientific reports.* 2018. Vol. 8. 6197 p. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-24377-0
18. Dietrich C. F., Bibby E., Jenssen C., Saftoiu A., Iglesias-Garcia J., Havre R. F. EUS elastography: How to do it? *Endoscopic ultrasound.* 2018. Vol. 7(1). P. 20–28. DOI: https://doi.org/10.4103/eus.eus_49_17

6. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão M. S, Carmona F, Fraser IS et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human reproduction update.* 2020;26(3):392–411. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049
7. Johnatty SE, Stewart CJR, Smith D, Nguyen A, O'Dwyer J, O'Mara TA et al. Co-existence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis in women with endometrial cancer. *Scientific reports.* 2020;10(1):3621. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-59916-1
8. Poole EM, Lin WT, Kvaskoff M, De Vivo I, Terry KL, Missmer SA. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. *Cancer causes & control*. 2017;28(5):437–45. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10552-017-0856-4
9. Abramowicz JS. Obstetric ultrasound: where are we and where are we going?. *Ultrasonography*. 2021;40(1):57–74. (In English). DOI: https://doi.org/10.14366/usg.20088
10. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics.* 2017;7:1303–29. (In English). DOI: https://doi.org/10.7150/thno.18650
11. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdominal radiology (NY)*. 2018;43(4):773–85. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00261-018-1475-6
12. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013;94(5):487–95. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022
13. Yin M, Venkatesh SK. Ultrasound or MR elastography of liver: which one shall I use?. *Abdominal radiology (NY).* 2018;43(7):1546–51. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00261-017-1340-z
14. Hawes RH, Fockens P, Varadarajulu S. Endosonography. 4th ed. *Elsevier*. 2018;2–12. (In English).
15. Shin B, Jeon S, Ryu J, Kwon HJ. Elastography for portable ultrasound. *Biomedical engineering letters.* 2017;8(1):101–16. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/0161734617716938
16. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303–29. (In English). DOI: https://doi.org/10.7150/thno.18650
17. Kim HJ, Kim SM, Kim B, Yun BL, Jang M, Ko Y et al. Comparison of strain and shear wave elastography for qualitative and quantitative assessment of breast masses in the same population. *Scientific reports.* 2018;8:6197. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-24377-0
18. Dietrich CF, Bibby E, Jenssen C, Saftoiu A, Iglesias-Garcia J, Havre RF. EUS elastography: How to do it? *Endoscopic ultrasound.* 2018;7(1):20–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/eus.eus_49_17

19. Митьков В. В., Митькова М. Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015. № 2. С 94–108.
20. Mulazzani L., Cantisani V., Piscaglia F. Different techniques for ultrasound liver elastography. *Journal of hepatology.* 2019. Vol. 70(3). P. 545–547. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.012
21. Yoo J., Lee J. M., Joo I., Yoon J. H. Assessment of liver fibrosis using 2-dimensional shear wave elastography: a prospective study of intra- and inter-observer repeatability and comparison with point shear wave elastography. *Ultrasonography.* 2020. Vol. 39. P. 52–59. DOI: https://doi.org/10.14366/usg.19013
22. Ryo E. Real-time tissue elastography in gynecology and obstetrics. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2014. Vol. 8(4). P. 428–436. DOI: https://doi.org/10.5005/jp-journals-10009-1382
23. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J. M., Gilja O. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. part 2: clinical applications. *Ultraschall in der Medizin*. 2013. Vol. 34. P. 238–253. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0033-1335375
24. Carlson L. C., Feltovich H., Palmeri M. L., Dahl J. J., Munoz del Rio A., Hall T. J. Estimation of shear wave speed in the human uterine cervix. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2014. Vol. 43(4). P. 452–458. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12555
25. Hernandez-Andrade E., Aurioles-Garibay A., Garcia M., Korzeniewski S. J., Schwartz A. G., Ahn H. et al. Effect of depth on shear-wave elastography estimated in the internal and external cervical os during pregnancy. *Journal of perinatal medicine*. 2014. Vol. 42(5). P. 549–557. DOI: https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0073
26. Carlson L. C., Hall T. J., Rosado-Mendez I. M., Mao L., Feltovich H. Quantitative assessment of cervical softening during pregnancy with shear wave elasticity imaging: an in vivo longitudinal study. *Interface Focus*. 2019. Vol. 9(5). 20190030 p. DOI: https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0030
27. Краснова И. А., Шишкина Т. Ю., Аксенова В. Б. Ультразвуковая эластография – критерии диагностики трубной беременности. *Ультразвуковая функциональная диагностика.* 2017. № 3. С. 32–46.
28. Гажонова В.Е., Чуркина С.О., Титов Д.С., Маркова С.С., Зубарев А. В. Ранняя диагностика внематочной беременности с помощью инновационной технологии соноэластографии. *КМКВ*. 2018. № 4. С. 142–146. DOI: https://doi.org/10.26269/qy9t-7051
29. Phatak S., Shrivastav D., Marfani G., Daga S., Madurwar K., Samad S. Transvaginal sonography and elastography evaluation of ectopic pregnancy. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University.* 2019. Vol. 14. P. 86–89. DOI: https://doi.org/10.4103 / jdmimsu.jdmimsu_13_19
30. Akbas M., Mumtaz Koyuncu F. The Utility of Myometrial and Cervical Ultrasound Shear Wave Elastography in the Diagnosis of Ectopic Pregnancy.

19. Mitkov VV, Mitkova MD. Shear wave ultrasound elastography. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2015;2:94–108. (In Russian).
20. Mulazzani L, Cantisani V, Piscaglia F. Different techniques for ultrasound liver elastography. *Journal of hepatology.* 2019;70(3):545–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.012
21. Yoo J, Lee JM, Joo I, Yoon JH. Assessment of liver fibrosis using 2-dimensional shear wave elastography: a prospective study of intra- and inter-observer repeatability and comparison with point shear wave elastography. *Ultrasonography*. 2020;39:52–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.14366/usg.19013
22. Ryo E. Real-time tissue elastography in gynecology and obstetrics. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;8(4):428–36. (In English). DOI: https://doi.org/10.5005/jp-journals-10009-1382
23. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja O et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. part 2: clinical applications. *Ultraschall in der Medizin*. 2013;34:238–53. (In English). DOI: https://doi.org/10.1055/s-0033-1335375
24. Carlson LC, Feltovich H, Palmeri ML, Dahl JJ, Munoz del Rio A, Hall TJ. Estimation of shear wave speed in the human uterine cervix. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2014;43(4):452–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12555
25. Hernandez-Andrade E, Aurioles-Garibay A, Garcia M, Korzeniewski SJ, Schwartz AG, Ahn H et al. Effect of depth on shear-wave elastography estimated in the internal and external cervical os during pregnancy. *Journal of perinatal medicine.* 2014;42(5):549–57. (In English). DOI: https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0073
26. Carlson LC, Hall TJ, Rosado-Mendez IM, Mao L, Feltovich H. Quantitative assessment of cervical softening during pregnancy with shear wave elasticity imaging: an in vivo longitudinal study. *Interface Focus*. 2019;9(5):20190030. (In English). DOI: https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0030
27. Krasnova IA, Shishkina TYu, Aksenova VB Ultrasound elastography – criteria for the diagnosis of tubal pregnancy. *Ultrasound functional diagnostics.* 2017;3:32–46. (In Russian).
28. Gazhonova VE, Churkina SO, Titov DS, Markova SS, Zubarev AV. Early diagnosis of ectopic pregnancy using innovative sonoelastography technology. *KMKV.* 2018;4:142–6. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.26269/qy9t-7051
29. Phatak S, Shrivastav D, Marfani G, Daga S, Madurwar K, Samad S. Transvaginal sonography and elastography evaluation of ectopic pregnancy. J*ournal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 2019;14:86–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103 / jdmimsu.jdmimsu_13_19
30. Akbas M, Mumtaz Koyuncu F. The Utility of Myometrial and Cervical Ultrasound Shear Wave Elastography in the Diagnosis of Ectopic Pregnancy.

Ultrasound in Medicine & Biology. 2020. Vol. 46(9). P. 2215–2221. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.035

31. di Pasquo E., Kiener A. J. O., DallAsta A., Commare A., Angeli L., Frusca T. et al. Evaluation of the uterine scar stiffness in women with previous Cesarean section by ultrasound elastography: A cohort study. *Clinical imaging*. 2020. Vol. 64. P. 53–56. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.03.006
32. Приходько А. М., Баев О. Р., Луньков С. С., Еремина О. В., Гус А. И. Оценка матки с помощью компрессионной эластографии после самопроизвольных родов и операции кесарева сечения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2018. № 4. С. 65–76.
33. Seliger G., Chaoui K., Lautenschläger C., Jenderka K. V., Kunze C., Hiller G. G. R. et al. Ultrasound elastography of the lower uterine segment in women with a previous cesarean section: Comparison of in-/ex-vivo elastography versus tensile-stress-strain-rupture analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2018. Vol. 225. P. 172–180. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.013
34. Herek D., Karabulut A., Agladioglu K. Usefulness of transabdominal real-time sonoelastography in the evaluation of ovarian lesions: preliminary results. *The British journal of radiology.* 2016. Vol. 89(1065). 20160173 p. DOI: https://doi.org/10.1259/bjr.20160173
35. Xie M., Zhang X., Jia Z., Ren Y., Wang W. Elastography, a sensitive tool for the evaluation of neoadjuvant chemotherapy in patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncology letters.* 2014. Vol. 8(4). P. 1652–1656. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2014.2346
36. Batur A., Yavuz A., Ozgokce M., Bora A., Bulut M. D., Arslan H. et al. The utility of ultrasound elastography in differentiation of endometriomas and hemorrhagic ovarian cysts. *Journal of medical ultrasonics* (2001). 2016. Vol. 43(3). P. 395–400. DOI: https://doi.org/10.1007/s10396-016-0701-5
37. Баринова Е. В., Чекалова М. А., Паниченко И. В. Применение соноэластографии как уточняющего метода в диагностике рака шейки матки. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2014. С. 170–171.
38. Головко Т. С., Иванкова В. С., Бакай О. А. Применение эластографии для мониторинга эффективности консервативной терапии рака шейки матки. *Український радіологічний журнал*. 2015. № 23(1). С. 51–56.
39. Кряжева В. С., Чекалова М. А. Применение эластографии в оценке эффективности лучевой терапии в больных раком шейки матки. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018. № 1(4). С. 60–66. DOI: https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-4-60-66
40. Горбушина Т. Е., Астафьева О. В. Возможности компрессионной эластографии в диагностике инвазивного роста рака шейки матки в мочевой

Ultrasound in Medicine & Biology. 2020;46(9):2215–21. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.035

31. di Pasquo E, Kiener AJO, DallAsta A, Commare A, Angeli L, Frusca T et al. Evaluation of the uterine scar stiffness in women with previous Cesarean section by ultrasound elastography: A cohort study. *Clinical imaging.* 2020;64:53–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.03.006
32. Prikhodko AM, Baev OR, Lunkov SS, Eremina OV, Gus AI. Evaluation of the uterus using compression elastography after spontaneous delivery and cesarean section. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2018;4:65–76. (In Russian).
33. Seliger G, Chaoui K, Lautenschläger C, Jenderka KV, Kunze C, Hiller GGR et al. Ultrasound elastography of the lower uterine segment in women with a previous cesarean section: Comparison of in-/ex-vivo elasto-graphy versus tensile-stress-strain-rupture analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;225:172–80. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.013
34. Herek D, Karabulut A, Agladioglu K. Usefulness of transabdominal real-time sonoelastography in the evaluation of ovarian lesions: preliminary results. *The British journal of radiology.* 2016;89(1065):20160173. (In English). DOI: https://doi.org/10.1259/bjr.20160173
35. Xie M, Zhang X, Jia Z, Ren Y, Wang W. Elastography, a sensitive tool for the evaluation of neoadjuvant chemotherapy in patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncology letters.* 2014;8(4):1652–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2014.2346
36. Batur A, Yavuz A, Ozgokce M, Bora A, Bulut MD, Arslan H et al. The utility of ultrasound elastography in differentiation of endometriomas and hemorrhagic ovarian cysts. *Journal of medical ultrasonics* (2001). 2016;43(3):395–400. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10396-016-0701-5
37. Barinova EV, Chekalova MA, Panichenko IV. Application of sonoelastography as a clarifying method in the diagnosis of cervical cancer. *Russian electronic journal of radiation diagnostics*. 2014;170–1. (In Russian).
38. Golovko TS, Ivankova VS, Bakai OA Application of elastography for monitoring the effectiveness of conservative therapy for cervical cancer. *Ukrainian Radiological Journal.* 2015;23(1):51–6. (In Russian).
39. Kryazheva VS, Chekalova MA. Application of elastography in assessing the effectiveness of radiation therapy in patients with cervical cancer. *Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2018;1(4):60–6. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-4-60-66
40. Gorbushina TE, Astafieva OV. Possibilities of compression elastography in the diagnosis of invasive growth of cervical cancer into the bladder (clinical case). *Medical imaging.* 2015;5:137–40. (In Russian).

пузырь (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2015. № 5. С. 137–140.
41. Mabuchi S., Sasano T., Kurado H., Takahashi R., Nakagawa S., Kimura T. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results. *Journal of medical ultrasonics*. 2015. Vol. 42(3). P. 379–385. DOI: https://doi.org/10.1007/s10396-015-0616-6
42. Диомидова В. Н., Захарова О. В., Петрова О. В. Эластография сдвиговой волной в оценке эндометрия и миометрия в здоровых женщин репродуктивного возраста. *Медицинская визуализация*. 2015. № 5. С. 51–56.
43. Митьков В. В., Хуако С. А., Саркисов С. Э., Митькова М. Д. Количественная оценка эластичности миометрия в норме. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011. № 5. С. 14–19.
44. Zhang X., Zhou B., VanBuren W. M., Burnett T. L., Knudsen J. M. Transvaginal Ultrasound Vibro-elastography for Measuring Uterine Viscoelasticity: A Phantom Study. *Ultrasound in medicine & biology*. 2019. Vol. 45(2). P. 617–622. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.009
45. Митьков В. В., Хуако С. А., Саркисов С. Э., Митькова М. Д. Возможности эластографии и эластометрии сдвиговой волны в диагностике аденомиоза. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011. № 6. С. 22–28.
46. Preis K., Zielinska K., Swiatkowska-Freund M., Wydra D., Kobierski J. The role of elastography in the differential diagnosis of endometrial pathologies, preliminary. *Ginekologia polska*. 2011. Vol. 82. P. 494–497.
47. Белозерова И., Халмухамедова А., Мазаева И., Калашникова Е., Фидлер Н., Гажонова В. Диагностика заболеваний эндометрия с помощью компрессионной ультразвуковой эластографии при сопутствующей патологии миометрия. *КМКВ*. 2017. № 3. С. 45–51.
48. Gultekin I. B., Imamoglu G. I., Turgal M., Gultekin S., Öcal F. D., Alkan A., Kucukozkan T. Elastosonographic evaluation of patients with a sonographic finding of thickened endometrium. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016. Vol. 198. P. 105–109. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.017
49. Marfani G., Phatak S. V., Madurwar K. A., Samad S. Role of sonoelastography in diagnosing endometrial lesions: Our initial experience. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 2019. Vol. 14. P. 31–35. DOI: https://doi.org/10.4103 / jdmimsu.jdmimsu_89_18
50. Woźniak S. The potential role of elastography in differentiating between endometrial polyps and submucosal fibroids: a preliminary study. *Przegląd menopauzalny.* 2015. Vol. 14(2). P. 130–133. DOI: https://doi.org/10.5114/pm.2015.52123
51. Czuczwar P., Wozniak S., Szkodziak P., Kudla M. J., Pyra K., Paszkowski T. Elastography Improves the

41. Mabuchi S, Sasano T, Kurado H, Takahashi R, Nakagawa S, Kimura T. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results. *Journal of medical ultrasonics.* 2015;42(3):379–85. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10396-015-0616-6
42. Diomidova VN, Zakharova OV, Petrova OV. Shear wave elastography in the assessment of endometrium and myometrium in healthy women of reproductive age. *Medical imaging*. 2015;5:51–6. (In Russian).
43. Mitkov VV, Huako SA, Sarkisov SE, Mitkova MD. Quantitative assessment of the elasticity of the myometrium in normal conditions. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2011;5:14–9. (In Russian).
44. Zhang X, Zhou B, VanBuren WM, Burnett TL, Knudsen JM. Transvaginal Ultrasound Vibro-elastography for Measuring Uterine Viscoelasticity: A Phantom Study. *Ultrasound in medicine & biology*. 2019;45(2):617–22. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.009
45. Mitkov VV, Huako SA, Sarkisov SE, Mitkova MD. Possibilities of shear wave elastography and elastometry in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2011;6:22–8. (In Russian).
46. Preis K, Zielinska K, Swiatkowska-Freund M, Wydra D, Kobierski J. The role of elastography in the differential diagnosis of endometrial pathologies, preliminary. *Ginekologia polska*. 2011;82:494–7. (In English).
47. Belozerova I, Khalmukhamedova A, Mazaeva I, Kalashnikova E, Fidler N, Gajonova V. Diagnosis of endometrial diseases using compression ultrasound elastography with concomitant myometrial pathology. *KMKV.* 2017;3:45–51. (In Russian).
48. Gultekin IB, Imamoglu GI, Turgal M, Gultekin S, Öcal FD, Alkan A, Kucukozkan T. Elastosonographic evaluation of patients with a sonographic finding of thickened endometrium. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2016;198:105–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.017
49. Marfani G, Phatak SV, Madurwar KA, Samad S. Role of sonoelastography in diagnosing endometrial lesions: Our initial experience. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University.* 2019;14:31–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103 / jdmimsu.jdmimsu_89_18
50. Woźniak S. The potential role of elastography in differentiating between endometrial polyps and submucosal fibroids: a preliminary study. *Przegląd menopauzalny*. 2015;14(2):130–3. (In English). DOI: https://doi.org/10.5114/pm.2015.52123
51. Czuczwar P, Wozniak S, Szkodziak P, Kudla MJ, Pyra K, Paszkowski T. Elastography Improves the Diagnostic Accuracy of Sonography in Differentiating Endometrial Polyps and Submucosal Fibroids. *Journal of ultrasound in medicine.* 2016; 35(11):2389–95. (In English). DOI: https://doi.org/10.7863/ultra.15.12017

Diagnostic Accuracy of Sonography in Differentiating Endometrial Polyps and Submucosal Fibroids. *Journal of ultrasound in medicine.* 2016. Vol. 35(11). P. 2389–2395. DOI: https://doi.org/10.7863/ultra.15.12017

52. Omari E. A., Varghese T., Kliewer M. A., Harter J., Hartenbach E. M. Dynamic and quasi-static mechanical testing for characterization of the viscoelastic properties of human uterine tissue. *Journal of biomechanics.* 2015. Vol. 48(10). P. 1730–1736. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.05.013
53. Che D., Wei H., Yang Z., Zhang Y., Ma S., Zhou X. Application of transvaginal sonographic elastography to distinguish endometrial cancer from benign masses. *American journal of translational research.* 2019. Vol. 11(2). P. 1049–1057.
54. Abdel Latif M., Shady M., Nabil H., Mesbah Y. Trans-vaginal sono-elastography in the differentiation of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclea Medicine.* 2016. Vol. 47. P. 1123–1131. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2016.04.021
55. Metin M. R., Aydın H., Ünal Ö., Akçay Y., Duymuş M., Türkyılmaz E., Avcu S. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography. *Diagnostic and interventional imaging.* 2016. Vol. 97. P. 425–431. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.11.007
56. Гажонова В., Чуркина С., Хохлова Е., Панфилова Е., Лукьянова Е., Андрияничева Е., Зубарев А. Клиническое применение нового метода соноэластографии в гинекологии. *КМКВ*. 2014. № 2. С. 18–23.
57. Чекалова М. А., Колпакова М. Н., Нечушкина В. М. Современные возможности в ультразвуковой томографии для уточнения глубины инвазии в миометрии и перехода ее на шейку матки у больных раком тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2017. № 13(1). С. 41–48. DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-1-41-48
58. Гажонова В. Е., Белозерова И. С., Воронцова Н. А. Соноэластография в диагностике рака эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2014. № 1. 54 с.
59. Lu R., Xiao Y., Liu M., Shi D. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. *Journal of ultrasound in medicine.* 2014. Vol. 33. P. 667–671. DOI: https://doi.org/10.7863/ultra.33.4.667
60. Чекалова М. А., Борисова М. И. Опыт использования компрессионной эластографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования при дифференциальной диагностике первичных и метастатических опухолей яичников у больных раком тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2019. № 15(3). С. 14–23. DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-14-23
61. Stoelinga B., Hehenkamp W. J., Brölmann H. A., Huirne J. A. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2014. Vol. 43. P. 218–226. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12519

52. Omari EA, Varghese T, Kliewer MA, Harter J, Hartenbach EM. Dynamic and quasi-static mechanical testing for characterization of the viscoelastic properties of human uterine tissue. *Journal of biomechanics.* 2015;48(10):1730–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.05.013
53. Che D, Wei H, Yang Z, Zhang Y, Ma S, Zhou X. Application of transvaginal sonographic elastography to distinguish endometrial cancer from benign masses. *American journal of translational researc*h. 2019;11(2):1049–57. (In English).
54. Abdel Latif M, Shady M, Nabil H, Mesbah Y. Trans-vaginal sono-elastography in the differentiation of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016;47:1123–31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2016.04.021
55. Metin MR, Aydın H, Ünal Ö, Akçay Y, Duymuş M, Türkyılmaz E, Avcu S. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography. *Diagnostic and interventional imaging.* 2016;97:425–31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.11.007
56. Gazhonova V, Churkina S, Khokhlova E, Panfilova E, Lukyanova E, Andriyanicheva E, Zubarev A. *Clinical application of a new method of sonoelastography in gynecology*. KMKV. 2014;2:18–23. (In Russian).
57. Chekalova MA, Kolpakova MN, Nechushkina VM. Modern possibilities in ultrasound tomography to clarify the depth of invasion into the myometrium and its transition to the cervix in patients with uterine cancer. *Tumors of the female reproductive system.* 2017:3(1):41–8. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-1-41-48
58. Gazhonova VE, Belozerova IS, Vorontsova NA. Sonoelastography in the diagnosis of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology.* 2014;1:54. (In Russian).
59. Lu R, Xiao Y, Liu M, Shi D. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. *Journal of ultrasound in medicine.* 2014;33:667–71. (In English). DOI: https://doi.org/10.7863/ultra.33.4.667
60. Chekalova MA, Borisova MI. Experience of using compression elastography and contrast-enhanced ultrasound examination in differential diagnosis of primary and metastatic ovarian tumors in patients with uterine cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2019;15(3):14–23. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-14-23
61. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Huirne JA. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* 2014;43:218–26. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12519
62. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Nieuwenhuis LL, Conijn MMA et al. Accuracy and Reproducibility of Sonoelastography for the Assessment of Fibroids and Adenomyosis, with Magnetic Reso-

62. Stoelinga B., Hehenkamp W. J. K., Nieuwenhuis L. L., Conijn M. M. A. et al. Accuracy and Reproducibility of Sonoelastography for the Assessment of Fibroids and Adenomyosis, with Magnetic Resonance Imaging as Reference Standard. *Ultrasound in medicine & biology.* 2018. Vol. 44(8). P. 1654–1663. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.027
63. Acar S., Millar E., Mitkova M., Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound.* 2016. Vol. 24(4). P. 205–213. DOI: https://doi.org/10.1177/1742271X16673677
64. Сенча А. Н., Кондратович Л. М., Быков А. Г., Адамян Л. В. Ультразвуковая эластография в диагностике аденомиоза. *Акушерство и гинекология.* 2020. № 3. С. 86–98. DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.86-99
65. Li J. J., Chung J. P. W., Wang S., Li T. C., Duan H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. *BioMed research international.* 2018. Vol. 2018. 6832685 p. DOI: https://doi.org/10.1155/2018/6832685
66. Frank M. L., Schäfer S. D., Möllers M., Falkenberg M. K., Braun J., Möllmann U. et al. Importance of Transvaginal Elastography in the Diagnosis of Uterine Fibroids and Adenomyosis. Stellenwert der transvaginalen Elastografie in der Diagnose von uterinen Myomen und Adenomyose. *Ultraschall in der Medizin.* 2016. Vol. 37(4). P. 373–378. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0035-1553266
67. Zhang M., Wasnik A. P., Masch W. R., Rubin J. M., Carlos R. C., Quint E. H. et al. Transvaginal Ultrasound Shear Wave Elastography for the Evaluation of Benign Uterine Pathologies: A Prospective Pilot Study. *Journal of ultrasound in medicine.* 2019. Vol. 38(1). P. 149–155. DOI: https://doi.org/10.1002/jum.14676

nance Imaging as Reference Standard. *Ultrasound in medicine & biology.* 2018;44(8):1654–63. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.027
63. Acar S, Millar E, Mitkova M, Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound.* 2016;24(4):205–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1742271X16673677
64. Sencha AN, Kondratovich LM, Bykov AG, Adamyan LV. Ultrasound elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Obstetrics and gynecology.* 2020;3:86–98. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.86-99
65. Li JJ, Chung JPW, Wang S, Li TC, Duan H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. *BioMed research international.* 2018;2018:6832685. (In English). DOI: https://doi.org/10.1155/2018/6832685
66. Frank ML, Schäfer SD, Möllers M, Falkenberg MK, Braun J, Möllmann U et al. Importance of Transvaginal Elastography in the Diagnosis of Uterine Fibroids and Adenomyosis. Stellenwert der transvaginalen Elastografie in der Diagnose von uterinen Myomen und Adenomyose. *Ultraschall in der Medizin*. 2016;37(4):373–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1055/s-0035-1553266
67. Zhang M, Wasnik AP, Masch WR, Rubin JM, Carlos RC, Quint EH et al. Transvaginal Ultrasound Shear Wave Elastography for the Evaluation of Benign Uterine Pathologies: A Prospective Pilot Study. *Journal of ultrasound in medicine.* 2019;38(1):149–55. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/jum.14676

Перспективи подальших досліджень

Перспективність соноеластографії полягає в підвищенні точності діагностики унаслідок якісного та кількісного оцінювання тканини міометрія. Цей неінвазивний метод візуалізації відзначається безпечністю, доступністю та невеликою вартістю, що дає змогу виявити причину гінекологічної проблеми, уникнувши інвазивних діагностичних процедур, а також сприяє можливості більш широкого впровадження методу в клінічну практику з метою отримання додаткової діагностичної інформації.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

The potential of sonoelastography consists in increasing the accuracy of diagnosis due to qualitative and quantitative assessment of myometrial tissue. This non-invasive imaging method is characterized by safety, availability and affordability, which makes it possible to reveal the cause of gynecological pathology, avoiding invasive diagnostic procedures, as well as it contributes to the possibility of wider implementation of the technique in clinical practice in order to obtain additional diagnostic information.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Funded by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Шармазанова Олена Петрівна – професор кафедри променевої діагностики, завідувачка кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: olena.sharm@gmail.com
тел. +38 (097) 615-60-36

Внесок автора: *планування експерименту та допомога у підготовці статті до друку.*

Сафонова Інесса Миколаївна – професор кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176.;
e-mail: inessa7799@gmail.com
тел. +38 (050) 522-59-89

Внесок автора: *узагальнення результатів отриманих даних та підготовка статті до друку.*

Мітякова Юлія Сергіївна – аспірант кафедри променевої діагностики, лікар УЗД ФОП «Бєлодед», вул. Лісопаркова, буд. 2, м. Харків, Україна, 61070;
e-mail: diagnost-uzi@ukr.net
тел.+38 (063) 251-35-12

Внесок автора: *отримання результатів проведеного дослідження та обробка отриманих результатів з подальшою підготовкою статті до друку.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sharmazanova Olena Petrivna – Professor of Diagnostic Radiology Department, Head of Diagnostic Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: olena.sharm@gmail.com
ph: + 38 (097) 615-60-36

Author's contribution: *planning the experiment and additional assistance in subeditingt.*

Safonova Inessa Mikolaivna – Professor of Diagnostic Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: inessa7799@gmail.com
ph: + 38 (050) 522-59-89

Author's contribution: *summarizing the results of the obtained data and subediting.*

Mitiakova Yuliia Serhiivna – Postgraduate of Diagnostic Radiology Department, Ultrasonographer at Beloded sole proprietor, 2, Lesoparkova Str., Kharkiv, Ukraine, 61070;
e-mail: diagnost-uzi@ukr.net
ph: + 38 (063) 251-35-12

Author's contribution: *obtaining the study results and processing the results for further subediting.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.127-149
УДК 617–089:57.086.13:615.84:616–006

Кріохірургія і фізичні методи в лікуванні онкологічних захворювань

Чиж М. О.[1], ORCID: 0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net
Бєлочкіна І. В.[1], ORCID: 0000-0003-0090-2971, e-mail: ibelochkina@ukr.net
Гладких Ф. В.[2], ORCID: 0000-0001-7924-4048; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
[1]*Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна*
[2]*Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна*

Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer

Chyzh M. O.[1], ORCID: 0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net
Belochkina I. V.[1], ORCID: 0000-0003-0090-2971, e-mail: ibelochkina@ukr.net
Hladkykh F. V.[2], ORCID: 0000-0001-7924-4048; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
[1]*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
[2]*State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:
кріохірургія, фізичні методи, деструкція, онкологія.

Для цитування:
Чиж М. О., Бєлочкіна І. В., Гладких Ф. В. Кріохірургія і фізичні методи в лікуванні онкологічних захворювань. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 2. С. 127–149. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.127-149

Для кореспонденції:
Бєлочкіна Ірина Владиславівна
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, відділ експериментальної кріомедицини;
вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net

© *Чиж М. О., Бєлочкіна І. В., Гладких Ф. В., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. На сучасному етапі розвитку онкології кріохірургічний метод лікування займає міцні позиції поряд з іншими хірургічними способами лікування злоякісних пухлин. Проте, особливо при застосуванні кріоаплікаційного методу, радикальна низькотемпературна деструкція пухлин великого розміру стикається з проблемою нерівномірного промерзання тканини всередині та на периферії зони кріоабляції, що призводить до недостатньо повного руйнування всіх пухлинних клітин. Перспективною стратегією підвищення ефективності кріогенного методу лікування, що дозволить максимально проявити потенціал впливу низьких температур на біологічні тканини, є комбіноване його використання з іншими фізичними методами. З іншого боку, попередній кріовплив на пухлинну тканину може бути використаний для підвищення ефективності протипухлинної терапії іншими, зокрема, фізичними методами.

Мета роботи – узагальнення та аналіз даних літератури щодо комбінованого використання низьких температур з іншими фізичними методами лікування для визначення ефективності та перспективності їх застосування в сучасній онкології.

Матеріали та методи. Проведено аналіз робіт, опублікованих у 2000–2020 рр., в яких висвітлювались відомості про вплив низьких температур в комбінації з іншими фізичними методами на біологічні тканини. Після пошуку за ключовими словами по міжнародних та українських базах даних, були відібрані, проаналізовані статті за даною тематикою та включені до списку літератури.

Результати та їх обговорення. З урахуванням патогенетичних механізмів дії низьких температур на біологічні структури в огляді представлені переваги та недоліки застосування кріохірургічного методу у лікувальній практиці. На підставі даних експериментальних та клінічних досліджень показано позитивний ефект комбінованого використання кріохірургічних підходів з іншими фізичними методами при проведенні оперативних втручань з приводу абляції злоякісних новоутворень. На розгляд були представлені публікації, в яких описані результати досліджень щодо комбінації кріохірургії: з попередньою гемодилюцією; радіочастотною та мікрохвильовою гіпертермічною абляцією; лазерною та фотодинамічною терапією; електропорацією. Також представлені сучасні уявлення про

кріоультразвукову терапію, кріонаноабляцію, кріопроменевий метод лікування та кріоелектроліз.

Висновки. Кріохірургія є ефективним малоінвазивним хірургічним методом і займає гідне місце поряд з іншими способами лікування злоякісних пухлин, незважаючи на те, що на сьогодні ще продовжуються дослідження з оптимізації методики впливу низьких температур на біологічні тканини. Комбіноване використання кріохірургічного методу з іншими фізичними методами при абляції пухлин може сприяти ефективності лікування онкологічних хворих.

Keywords:
cryosurgery, physical methods, destruction, oncology.

For citation:
Chyzh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(2):127–149. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.127-149

For correspondence:
Belochkina Iryna Vladyslavivna
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Experimental Cryo-medicine;
23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net

© *Chyzh M. O., Belochkina I. V., Hladkykh F. V., 2021*

ABSTRACT

Background. At the present stage of oncology development, cryosurgery is keeping up with other surgical options of treating malignant tumors. However, especially when using cryoapplication technique, radical low-temperature destruction of large tumors is challenged with uneven freezing of the tissue inside and on the periphery of the cryoablation zone resulting in insufficient complete destruction of all tumor cells. The long-term strategy of increasing the efficiency of cryogenic treatment, which will maximize the potential for exposure of biological tissues to low temperatures, is its combination with other physical methods. On the other hand, the preliminary cryotherapy of the tumor tissue can be used to increase the efficiency of antitumor therapy by other methods, in particular, physical ones.

Purpose – to summarize and analyze the literature data on applying low temperatures in combination with other physical medicine techniques in order to assess the efficiency and the potential of those in uptodate oncology.

Materials and Methods. The paper deals with analyzing the studies published within the period from 2000 to 2020 outlining the data on the impact of low temperatures on the biological tissues in combination with other physical medicine techniques. After keyword search against international and Ukrainian databases, the papers, focused on this subject area, were sorted out, analyzed and included in the references.

Results. The review presents pros and cons of using cryosurgery in medical practice with due regard for pathogenetic mechanisms of low temperature impact on biological structures. Based on experimental and clinical studies data, a positive effect of cryosurgical approaches in combination with other physical medicine techniques when performing surgical interventions for ablation of malignant neoplasms has been shown. The paper included the contributions describing the findings on combining cryosurgery with: preliminary hemodilution; radiofrequency and microwave hyperthermic ablation; laser and photodynamic therapy; electroporation. Additionally, a contemporary view of cryo-ultrasound therapy, cryonanoablation, cryo-radiation treatment and cryoelectrolysis was presented.

Conclusions. Cryosurgery is an effective minimally invasive surgical method keeping up with other methods of treating malignant tumors, despite the fact that these days the research on optimizing the method of exposure of biological tissues to low temperatures is still ongoing. Cryosurgery in combination with other physical medicine techniques in case of tumor ablation can enhance the effectiveness of treating cancer patients.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
16.05.2021	25.05.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках наукової роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких

Relationship with academic programs, plans and themes

The study has been carried out within the scope of the research project of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine "Destructive and Regenerative Processes in Tissues

температур та біологічно активних речовин». Номер державної реєстрації 0117U000849. Термін виконання 2017–2021 рр., фундаментальна, керівник кандидат медичних наук, старший дослідник, в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України України Чиж М. О.

ВСТУП

Сучасний підхід до лікування онкологічних хворих здійснюється на основі загальноприйнятих міжнародних стандартів, що базуються на принципах доказової медицини (Evidence-Based Medicine) та мають на меті покращання якості надання онкологічної допомоги. Згідно з наказом № 554 МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» від 17.09.2007 р. прийняті стандарти регламентують вибір методу та схем лікування хворих онкологічного профілю. Для руйнування патологічних новоутворень все частіше застосовують методи малоінвазивної хірургії, зокрема, кріохірургічні [1].

Розробка кріогенного методу є результатом спільних досліджень кріобіологів, інженерів, розробників кріогенної техніки, клініцистів, зокрема онкологів. Теоретичні розрахунки та досвід роботи з використання низьких температур в експериментальних дослідженнях на тваринах стали підґрунтям для впровадження кріохірургічного методу в практичну медицину. На сьогодні кріогенний метод займає міцні позиції поряд з іншими способами лікування злоякісних пухлин. До основних потенційних переваг кріохірургічного методу лікування відносять низьку частоту ускладнень, короткий ліжко-день, нижчу вартість лікування, можливість проведення лікування хворих із тяжкою супутньою патологією і, найважливіше, зниження або запобігання ризику дисемінації та метастазування пухлини завдяки гемо- та лімфостатичному ефекту глибокого заморожування тканин [2–5].

Головною задачею кріохірургії є деструкція патологічно-змінених тканин у межах здорових. Особливістю кріохірургічного способу є деструкція пухлин без їх видалення. Для повної кріодеструкції новоутворень, цільова температура в пухлинному сайті повинна бути не вище -40˚С. Механізм кріоушкоджень біологічних тканин реалізується під час та після кріовтручання на молекулярному, клітинному, тканинному та системному рівнях. Відомо, що після кріохірургічного втручання виникає коагуляційний некроз тканин. Одним з факторів деструктивної дії низьких температур на клітинному рівні є поза- і внутрішньоклітинне кристалоутворення, яке призводить до механічного пошкодження клітин. Зміну осмотичного тиску, pH і дегідратацію вважають додатковими факторами деструкції, до яких особливо чутливі ліпопротеїди клітинних мембран [6]. Саме завдяки досягненню низьких температур у глибині тканин відбувається максимальна деструкція пухлинних клітин шляхом некрозу, що приводить до вивільнення внутрішньоклітинного вмісту, в тому числі ДНК, РНК і специфіч-

in vivo after effect of Low Temperature and Biological Active Substances", state registration No 0117U000849. Period for performance: 2017–2021, fundamental, led by Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Acting Head of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine Mykola O. Chyzh.

INTRODUCTION

The uptodate approach to treating cancer patients is based on generally accepted international standards, maintained according to the principles of evidence-based medicine (Evidence-Based Medicine) and aimed at improving the quality of cancer care. According to Order No 554 of the Ministry of Health of Ukraine "On approval of protocols for medical care in the specialty "Oncology" dated 17.09.2007, the adopted standards regulate the choice of method and treatment regimens for cancer patients. Methods of minimally invasive surgery, in particular, cryosurgical ones [1], are increasingly used to destroy pathological neoplasms.

The development of the cryogenic method results from collaborative study of cryobiologists, engineers, cryogenic equipment developers, clinicians, in particular, oncologists. Theoretical calculations and experience in applying low temperatures in experimental animal research have become the basis for introducing the cryosurgical method into practical medicine. Today, the cryogenic method is keeping up with other methods of treating malignant tumors. The main potential advantages of cryosurgical treatment include low incidence of complications, short bed-day, lower cost of treatment, the possibility of treating patients with severe comorbidities and, above all, reducing or preventing the risk of dissemination and metastasis of the tumor due to hemo- and lymphostatic effect of tissue freezing [2–5].

The major challenge of cryosurgery is the destruction of pathologically altered tissues within the healthy ones. A peculiarity of the cryosurgical method is the destruction of tumors without removing them. For complete cryodestruction of tumors, the target temperature at the tumor site should not be higher – 40˚C. The mechanism of cryodamage of biological tissues is fulfilled during and after cryo-intervention at molecular, cellular, tissue and system levels. The coagulation necrosis of tissues is known to appear after cryosurgery. One of the factors of destructive action of low temperatures at the cellular level is extra- and intracellular crystal formation leading to mechanical damage of cells. The changes in osmotic pressure, pH and dehydration are considered as additional factors of destruction, which lipoproteins of cell membranes are particularly sensitive to [6]. Due to reaching low temperatures in the depth of the tissues, the destruction of tumor cells by necrosis is highest possible, which leads to the release of intracellular contents, including DNA, RNA and specific tumor proteins [7]. The immune system recognizes these tumor antigens and provides an immune specific reaction in the form of proliferation and activation of T- and B-cells [9]. Studies have shown that low temperatures can sensitize dendritic cells,

них білків пухлин [7]. Імунна система розпізнає ці антигени пухлини і дає імуноспецифічну реакцію, що проявляється в проліферації і активації Т- і В-клітин [9]. Дослідження показали, що дія низьких температур може сенсибілізувати дендритні клітини, підвищуючи їх здатність представляти антиген і сприяти секреції ними IL-4, IL-12 та інших цитокінів [10]. Є повідомлення про випадки, коли імуноспецифічна реакція може також впливати на ракові клітини поза первинною пухлиною, що відомо як абскопальний ефект [8]. Таким чином, кріоабляція новоутворень, крім деструкції пухлини, може підсилювати протипухлинну імунну відповідь організму, направлену на запобігання рецидиву захворювання та метастазуванню.

Ступінь пошкодження клітин залежить від температурно-часових режимів. Отже, найважливішими параметрами кріодеструкції пухлини є рівень низьких температур, експозиція кріовтручання, швидкість заморожування та відтавання тканин, кількість циклів заморожування-відтавання [3, 5, 11].

В онкології залежно від розташування пухлини використовують кріозрошення, аплікаційну та пенетраційну кріоабляцію. Кріозрошення найчастіше застосовують в дерматології, а також в гастроентерології та ЛОР-практиці в комплексному лікуванні поверхневих новоутворень на слизових оболонках органів з використанням ендоскопічної апаратури. Аплікаційний спосіб, тобто спосіб контактної кріодеструкції дозволяє провести деструкцію більш глибоких патологічнозмінених тканин. Для руйнування великих об'ємів тканин у кріохірургії застосовують пенетраційний спосіб, коли кріозонд занурюють на всю глибину пухлини. Питання відносно вибору технічного способу кріогенного лікування вирішується для кожного конкретного випадку з урахуванням локалізації, розмірів, характеру росту та гістологічної будови пухлини, загального стану хворого, його віку та наявності супутньої патології, тощо. Загалом, кріогенний метод лікування належить до функціонально безпечних методів локального впливу на патологічний осередок [3, 5].

До позитивних властивостей дії низьких температур на судини або порожнисті органи можна віднести те, що під їх впливом відбувається загибель клітинних елементів зі збереженням колагенового каркаса. Завдяки цьому ефекту попереджується ризик кровотечі або перфорації як під час кріодеструкції, так і після неї. Тому існує можливість проводити оперативні втручання у важкодоступних місцях та поблизу великих судин [12, 13].

Проте, особливо в ході застосування кріоаплікаційного методу, радикальна низькотемпературна деструкція пухлин великого розміру стикається з проблемою нерівномірного промерзання тканини всередині та на периферії зони кріоабляції, що призводить до недостатньо повного руйнування всіх пухлинних клітин [14, 15].

Для кріопошкодження суттєве значення має стан зв'язаної води в клітинних та тканинних системах. У зв'язаному стані вода зі зниженням температури

increasing their ability to present antigen and promote secreting IL-4, IL-12 and other cytokines by them [10]. There have been reports on cases when immune specific reactions may also affect cancer cells outside the primary tumor, which is known as abscopal effect [8]. Thus, cryoablation of tumors, in addition to tumor destruction, can enhance the body antitumor immune response to prevent recurrence and metastasis.

The degree of cell damage depends on temperature and time modes. Thus, the most crucial parameters of cryodes-truction of the tumor are low temperatures level, exposure to cryotherapy, the rate of freezing and thawing of tissues, and the number of freezing-thawing cycles [3, 5, 11].

In oncology, depending on tumor location, cryoirrigation, application and penetration cryoablation are used. Cryoirrigation is most frequently indicated in dermatology, as well as in gastroenterology and ENT practice in comprehensive treatment of superficial neoplasms on the mucous membranes of organs by means of endoscopic equipment. Application method, i.e. the method of contact cryodestruction, makes it possible to destruct deeper pathologically altered tissues. Cryosurgery uses the penetration method to destroy large volumes of tissue, when a cryoprobe is immersed to the full depth of the tumor. The question of choosing a technical method of cryogenic treatment is decided for each case individually taking into account location, size, nature of growth and histological structure of the tumor, the general condition of a patient, his/her age, concomitant pathology, etc. In general, the cryogenic method of treatment refers to functionally safe methods of local exposure of the pathological focus [3, 5].

The positive properties of low temperature impact on the blood vessels or hollow organs is the fact that under their influence there is a death of cellular elements while preserving the collagen framework. This effect prevents the risk of bleeding or perforation both during and after cryodestruction. Therefore, it is possible to perform surgery in hard-to-reach places and near large vessels [12, 13].

However, especially when applying the cryoapplication method, radical low-temperature destruction of large tumors is challenged with uneven freezing of tissue inside and on the periphery of the cryoablation zone, leading to insufficient complete destruction of all tumor cells [14, 15].

The state of bound water in cellular and tissue systems is essential for cryo-damage. In the bound state, water may not crystallize at all when the temperature decreases. This, to some extent, explains the resistance of tissues to the local action of low temperatures. If, in addition to the state of water, to take into account the heterogeneous structure of tissues and their metabolism, as well as the contribution of microcirculation, i.e. the blood supply intensity and heat flow activity, it becomes clear that the destruction of large volumes of tissues by cryopreservation is a significant issue requiring to change the tissue state, so that it becomes more sensitive to low-temperature destruction [16, 17]. Applying additional physical methods of tissue exposure for this purpose can contribute to a more complete tumor cryodestruction.

взагалі може не кристалізуватися. Це деякою мірою пояснює стійкість тканин до локальної дії низьких температур. Якщо, крім стану води, врахувати гетерогенну структуру тканин і їх метаболізм, а також внесок мікроциркуляції, тобто інтенсивність кровопостачання та активність теплопритоку, то стає зрозумілим, що руйнування великих об'ємів тканин кріоспособом є значною проблемою, для вирішення якої необхідно так змінити стан тканини, щоб вона стала більш чутливою до низькотемпературного руйнування [16, 17]. Використання з цією метою додаткових фізичних методів впливу на тканину може сприяти більш повній кріодеструкції пухлини.

З іншого боку, попередній кріовплив на пухлинну тканину може бути використаний для підвищення ефективності протипухлинної терапії іншими, у тому числі, фізичними методами.

Мета роботи – узагальнення та аналіз даних літератури щодо комбінованого використання низьких температур з іншими фізичними методами лікування для визначення ефективності та перспективності їхнього застосування в сучасній онкології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інформаційний пошук проводили по базах даних PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), ResearchGate (https://www.researchgate.net/), «Наукова періодика України» (http://www.irbis-nbuv.gov.ua/). Глибина пошуку – 2000–2020 рр. Проведення аналізу резюме статей за ключовими словами: кріохірургія і фізичні методи абляції дозволило конкретизувати пошук. Повнотекстові статті за ключовими словами: кріо- і гіпертермічна абляція, кріоультразвукова терапія, кріонаноабляція, кріохірургія в комбінації з лазерною та фотодинамічною терапією, кріопроменевий метод, кріоелектроліз, кріохірургія і електропорація були відібрані, проаналізовані та включені до списку літератури.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використання комбінації різних методів лікування вже давно увійшло в медичну практику. Принцип комбінованого способу полягає у послідовному або одночасному застосуванні двох методів спеціального лікування з локальною дією. Саме за комбінованого використання різних методів підвищується ефективність лікування завдяки сумації – адитивній дії, потенціюванню ефектів двох або декількох терапевтичних методів або, навпаки, комбіноване використання може знизити або нівелювати терапевтичну дію методів.

Проведення кріодеструкції з попередньою гемодилюцією

Одним із методів, який би сприяв посиленню дії кріодеструкції є попереднє проведення гемодилюції. Відомо, що застосування гострої нормоволемічної гемодилюції у поєднанні з технологією контрольованого низького центрального венозного тиску при резекції печінки у хворих на гепатоцелюлярну карциному, зменшує інтраопераційні крововиливи та

On the other hand, the preliminary cryotherapy of the tumor tissue can be used to increase the efficiency of anti-tumor therapy by other methods, including physical ones.

Purpose – to summarize and analyze the literature data on applying low temperatures in combination with other physical medicine techniques in order to assess the efficiency and the potential of those in uptodate oncology.

MATERIALS AND METHODS

Information search was carried out against PubMed database (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), ResearchGate database (https://www.researchgate.net/), Scientific Periodicals of Ukraine (http://www.irbis-nbuv.gov.ua/). The search depth: 2000–2020. Analyzing the summary of papers by keywords: cryosurgery and physical methods of ablation made it possible to specify the search. Full-text papers by the keywords: cryo- and hyperthermic ablation, cryo-ultrasound therapy, cryonanoablation, cryosurgery in combination with laser and photodynamic therapy, cryoradiation method, cryoelectrolysis, cryosurgery and electroporation were sorted out, analyzed and included in the references.

RESULTS AND DISCUSSION

Applying a combination of different treatment options was included in medical practice for a while now. The combined method principle consists in the sequential or simultaneous application of two methods of special treatment with local action. It is the combined use of different methods that increases the efficiency of treatment due to summation – additive action, potentiation of the effects of two or more therapeutic methods or, on the contrary, the combined use can reduce or eliminate the therapeutic effect of the methods.

Cryodestruction with preliminary hemodilution

One of the methods that would enhance the cryodestruction effect is pre-hemodilution. The use of acute normovolemic hemodilution in combination with the technology of controlled low central venous pressure in liver resection in patients with hepatocellular carcinoma, is known to reduce intraoperative hemorrhage and it does not significantly affect coagulation function [18]. Increasing the volume of circulating blood in the vessels

істотно не впливає на функцію згортання крові [18]. Збільшення об'єму циркулюючої крові в судинах теоретично призводить до збільшення вільної води в біологічних тканинах, і, таким чином, під час кріовпливу підвищується вірогідність появи зародків кристалоутворення, в першу чергу в позаклітинному просторі [19].

На ізольованій печінці свині О.І. Дронов та співавтори показали посилення кріовпливу завдяки попередньому введенню дистильованої води в біологічну тканину. Проведення гемодилюції за 5 хв до початку локального кріовпливу чинить потенціювальний ефект, який проявляється в досягненні більш низьких температур у ділянках, віддалених від робочої поверхні кріоаплікатора. Середня температура у тканині печінки тварин досліджуваної групи на глибині 3 мм від робочої поверхні кріоаплікатора наприкінці 10-ї хвилини другого циклу кріовпливу була на 36˚С нижчою, ніж у контрольній [19]. Слід враховувати, що результати, отримані на такій модельній системі, тобто за відсутності спланхнічного кровотоку, не можуть повною мірою відповідати умовам *in vivo*. Проте, ефект від проведення попередньої гемодилюції є ймовірним, що потребує подальших експериментальних і клінічних досліджень.

Комбінація кріо- та гіпертермічної абляції

Для локального підвищення температури в пухлинах створені й успішно застосовуються системи гіпертермічної абляції: радіочастотної, мікрохвильової, причому електроди можуть вводитися як безпосередньо в орган (після лапаротомії), так і черезшкірно під ультразвуковим або променевим контролем [20, 21]. Енергія, що застосовується для нагрівання пухлин, містить енергію мікрохвиль (у діапазоні частот 433 – 2450 МГц), радіочастот (100 кГц – 150 МГц). Гіпертермія є перспективним методом лікування злоякісних новоутворень, який полягає в тому, що ділянки тіла або окремі органи піддаються впливу високої температури (понад 39°С, аж до 44–45°С) [22–24]. Численні дослідження показали, що термочутливість пухлинної тканини при надвисокочастотній (НВЧ) гіпертермії залежить від ступеня васкуляризації і кровотоку в ній, рівня pO_2 і pH і т.ін. [23–25]. Відмінною рисою в лікуванні із застосуванням НВЧ-гіпертермії є те, що теплова енергія виділяється в самих тканинах, а не підводиться конвективно ззовні, при цьому виключається перегрів поверхневих тканин.

Комбінованому використанню кріогенного методу і НВЧ-гіпертермії в експерименті та клініці присвячено багато робіт [16, 21]. В.В. Шафранов показав, що попереднє втручання на зону заморожування мікрохвилями (надвисокочастотне електромагнітне поле) значно збільшує об'єм кріонекрозу і дозволяє використовувати даний метод лікування у разі великих глибоких новоутворень особливо складної анатомічної локалізації, коли проведення інших методів лікування неможливе. Одним із механізмів значного посилення кріонекрозу під час комбінованого використання мікрохвиль є збільшення теплопровідності біологічних

theoretically leads to increasing free water in biological tissues, and thus, during cryopreservation, the probability of crystal formation centers, primarily in the extracellular space, increases [19].

On the isolated pig liver, O.I. Dronov et al. showed increased cryotherapy due to the preliminary administered distilled water into biological tissue. Carrying out hemodilution 5 minutes before the onset of local cryotherapy has a potentiating effect, which manifests in reaching lower temperatures in the areas remote from the cryoapplicator working surface. The average temperature in the liver tissue of animals of the study group, at a depth of 3 mm from the cryoapplicator working surface, at the end of the 10th minute of the second cycle of cryo-impact was by 36˚C lower than in the control group [19]. It should be taken into consideration that the findings, obtained via such simulaing system, i.e. in the absence of splanchnic blood flow, can not fully meet the conditions *in vivo*. However, the effect of previous hemodilution is probable, which requires further experimental and clinical studies.

Combination of cryo- and hyperthermic ablation

Hyperthermal ablation systems have been created and successfully used for local temperature rise in tumors: radiofrequency, microwave; moreover, electrodes can be inserted directly into the organ (after laparotomy) as well as percutaneously under ultrasound or radiation control [20, 21]. The energy used to heat tumors includes microwave energy (in the frequency range 433–2450 MHz), radio frequencies (100 kHz-150 MHz). Hyperthermia is a long-term method of treating malignant neoplasms, which consists in the fact that a part of the body or individual organs are exposed to high temperatures (above 39°C, up to 44–45°C) [22–24]. Numerous studies have shown that the thermal sensitivity of tumor tissue in ultrahigh-frequency (UHF) hyperthermia depends on the degree of vascularization and blood flow in it, the level of pO_2 and pH, etc. [23–25]. A distinctive feature in treatment with the use of microwave hyperthermia is that thermal energy is released in the tissues themselves, and is not supplied convectively from the outside, thus eliminating overheating of surface tissues.

A great number of papers have been focused on combined use of the cryogenic method and microwave hyperthermia in experiment and clinic [16, 21]. V.V. Shafranov showed that preliminary intervention on the freezing zone by microwaves (ultrahigh-frequency electromagnetic field) significantly increases the volume of cryonecrosis and makes it possible to use this treatment option for large deep tumors of particularly complex anatomical location, when other treatments are not possible. One of the mechanisms of substantial enhancement of cryonecrosis in combined use of microwaves is to increase the thermal conductivity of biological tissues [16]. Under microwaves, polar molecules become excited, resonant phenomena

тканин [16]. Під впливом мікрохвиль полярні молекули переходять у збуджений стан, виникають резонансні явища, що призводить до зміни зони гідратації, розривів внутрішньомолекулярних зв'язків. Це, у свою чергу, дестабілізує структуру води, робить її більш рухомою і чутливою до різних впливів. Таким чином, вплив мікрохвиль має певну точку прикладення, що відповідає задачам кріохірургії [16].

Незважаючи на проведення понад 900 клінічних досліджень за останні 50 років, гіпертермія так і не увійшла в практичну онкологію. Вивчення рандомізованих клінічних досліджень з електромагнітної гіпертермії, виконаних після 1990 р. [26], показало, що з 14 досліджень результати 9 визнані негативними самими авторами [27–29]. Проте сьогодні дослідження з порівняння ефектів та вивчення механізмів комбінованої дії кріо- та гіпертермічної абляції не втрачають актуальності.

В експериментах на свинях був проведений порівняльний аналіз результатів кріо- і мікрохвильової абляції печінки. Комп'ютерна томографія показала, що одразу після мікрохвильової абляції площа ураження була значно більшою, ніж площа після кріохірургічного втручання, тоді як глибина некротичної ділянки була подібною [30]. Через 7 діб зона пошкодження після мікрохвильової абляції збільшилась відносно розмірів, отриманих на першу добу, проте зона після кріоабляції не відрізнялась від первинних розмірів. За результатами дослідження встановлено, що протягом тривалого часу після обох методів лікування можна досягти повного некрозу тканин, але ступінь та глибина некрозу відрізняються: вогнища некрозу після кріоабляції під КТ-зображенням не змінюються, а після мікрохвильової абляції з часом збільшуються. Автори роблять висновки, що ці два методи можуть застосовуватися в комбінації, але параметри виконання процедур потребують подальшого вивчення [30].

У роботі [23] подано експериментальне обґрунтування комбінованого застосування локальної кріодеструкції і подальшої НВЧ-гіпертермії на моделі саркоми 37 у мишей і карциноми Герена у щурів. Встановлено, що комбінація кріодеструкції первинного пухлинного вузла з подальшою локальною НВЧ-гіпертермією мала значно більший протипухлинний ефект, ніж монотерапія, оскільки повністю вилікуваних тварин було на 30% більше, порівняно з монотерапією, а тривалість життя тварин збільшилась у 1,5–2 рази, незалежно від гістогенезу первинної пухлини. Протипухлинний ефект зумовлений тим, що після кріодеструкції створюються оптимальні умови для подальшої НВЧ-гіпертермії: виражена гіпоксія пухлинної тканини, порушення мікроциркуляції й розвиток стійкого судинного стазу, зміщення pH в лужний бік [23].

У клінічній практиці після лікування хворих на рак слизової оболонки рота з використанням кріохірургії і локальної НВЧ-гіпертермії отримано кращі функціональні і естетичні результати без додаткових відновлювальних утручань. Поєднання

occur, leading to changes in the hydration zone, breaking intramolecular bonds. This fact, in its turn, destabilizes the water structure, making it more mobile and sensitive to various influences. Thus, the influence of microwaves has a certain point of application, which corresponds to the purpose of cryosurgery [16].

Despite the availability of more than 900 clinical trials over the past 50 years, hyperthermia has not been included in practical oncology. Studying randomized clinical trials on electromagnetic hyperthermia performed after 1990 [26] showed that out of 14 studies, the results of 9 were considered to be negative by the authors themselves [27–29]. However, these days, studies on comparing the effects and exploring the mechanisms of the combined action of cryo- and hyperthermic ablation do not become less of an issue.

Via experiments on pigs, a comparative analysis of the results of cryo- and microwave liver ablation was performed. Computed tomography showed that immediately after microwave ablation, the lesion area was significantly larger than the area after cryosurgery, while the depth of the necrotic area was similar [30]. Seven days later, the area of damage after microwave ablation increased vs the sizes obtained on day 1, but the area after cryoablation did not differ from the original size. Due to the study, it has been found that for a long time after both treatment options, complete tissue necrosis can be achieved, but the degree and depth of necrosis differ: foci of necrosis after cryoablation under CT image do not change, while after microwave ablation they increase over time. The authors conclude that these two methods can be used in combination, but the parameters of the procedures need further study [30].

The paper [23] presents an experimental substantiation of combined use of local cryodestruction and subsequent UHF hyperthermia on simulated sarcoma 37 in mice and Guerin's carcinoma in rats. Combination of cryodestruction of the primary tumor site with subsequent local microwave hyperthermia was revealed to have a significantly greater antitumor effect than monotherapy, since there were 30% more fully cured animals compared with monotherapy, and the life expectancy of animals increased 1.5–2-fold times, regardless of primary tumor histogenesis. The antitumor effect is driven by the fact that after cryodestruction, there are optimal conditions for further UHF hyperthermia: severe hypoxia of tumor tissue, microcirculation disorders and development of persistent vascular stasis, pH shift to the alkaline side [23].

In clinical practice, after treatment of patients with oral mucosal cancer using cryosurgery and local UHF hyperthermia, the best functional and aesthetic results were obtained without additional restorative interventions. Combination of two physical factors has made it possible to significantly increase the degree of tumor destruction, reduce the recurrence rate and, thus, increase the radical nature of treatment. Comprehensive treatment (cryodestruction of the tumor with further, in 24 hours, local UHF hyperthermia in 1.0-1.5 months after chemotherapy) substantially reduced the frequency of recurrences and regional metastases of the tumor. During the first 12 months, the recurrence rate decreased from 31.6 to 7.7%, for

двох фізичних факторів дозволило значно збільшити ступінь деструкції пухлини, знизити частоту рецидивів і, тим самим, підвищити радикальність лікування. Комплексне лікування (кріодеструкція пухлини з подальшою через 24 год. локальною НВЧ-гіпертермією через 1,0 – 1,5 місяці після хіміопроменевої терапії) дозволило значно знизити частоту рецидивів і регіонарних метастазів пухлини. За перші 12 місяців спостереження частота рецидивів зменшилася з 31,6 до 7,7%, за період від 1 до 2 років регіонарних метастазів у досліджуваній групі хворих не було виявлено. У контрольній групі частота регіонарних метастазів складала 34,2% [24].

На моделі мишачої карциноми молочної залози 4T1 було виявлено, що місцева кріотермічна терапія (чергування охолодження рідким азотом та нагрівання радіочастотними хвилями) приводила до значного зменшення віддалених метастазів у легенях та довготривалого поліпшення виживання. Більше того, результати експериментів з повторного виклику пухлини вказували на формування сильної пухлино-специфічної імунної пам'яті після місцевого лікування первинних пухлин. Подальше дослідження показало, що кріотермічна терапія сприяє підвищеному позаклітинному викиду білка теплового шоку Hsp70. Згодом Hsp70 індукував диференціацію Myeloid derived suppressor cells (MDSCs) у зрілі дендритні клітини DC, сприяючи полегшенню опосередкованої MDSCs імуносупресії та, зрештою, активації сильної протипухлинної імунної відповіді [22]. Загалом, незважаючи на критичні висловлювання щодо методу гіпертермії, комбіноване використання кріо- і гіпертермії дозволяє значно збільшити ступінь деструкції злоякісних новоутворень, знизити частоту їх рецидивування і, тим самим, підвищити радикальність лікування.

Кріоультразвукова терапія

Серед хірургічних способів лікування хворих на злоякісні пухлини ЛОР-органів перевага віддається кріоультразвуковій терапії – відносно оптимальному методу лікування пухлин як з точки зору косметичного й функціонального ефекту, так і досягнення максимальної локальної деструктивної дії на пухлинну тканину при мінімальному ушкодженні оточуючих здорових тканин [31]. У роботі Молотова О.В. та співавторів показано, що використання локальної кріоультразвукової деструкції на тлі модифікації лейкинфероном спостерігається збільшення кількості імунокомпетентних клітин, що забезпечує інтенсивну резорбцію та елімінацію некротизованих мас пухлини, прискорення місцевих репаративних процесів у зоні кріонекрозу з утворенням з'єднувальних структур. Протягом трьох років після лікування комбінованим способом, рецидиви, регіонарні та віддалені метастази були виявлені у 13,5% хворих, а в контролі – у 33,6% хворих.

У гінекологічній практиці для посилення кріопошкодження патологічно змінених тканин шийки матки з успіхом використовується ультразвук малої

a period from 1 to 2 years, the regional metastases in the study group of patients were not detected. In the control group, the frequency of regional metastases was 34.2% [24].

The 4T1 mouse breast cancer model showed that local cryothermal therapy (alternating cooling with liquid nitrogen and heating with radiofrequency waves) was significantly reducing distant lung metastases and improving long-term survival. Moreover, the results of tumor re-triggering experiments indicated the formation of strong tumor-specific immune memory after local treatment of primary tumors. Further research has shown that cryothermal therapy promotes increasing extracellular release of heat shock protein Hsp70. After a while, Hsp70 induced differentiating Myeloid derived suppressor cells (MDSCs) into mature DC dendritic cells, facilitating MDSCs-mediated immunosuppression easing and, ultimately, the activation of a strong antitumor immune response [22]. In general, despite criticizing the method of hyperthermia, combined use of cryo- and hyperthermia can significantly increase the degree of destruction of malignant neoplasms, reduce the frequency of their recurrence and, thus, increase the radical nature of treatment.

Cryo-ultrasound therapy

Among surgical methods of treating patients with malignant tumors of the ENT organs, cryo-ultrasound therapy is preferred as a relatively optimal method of treating tumors both in terms of cosmetic and functional effect, and achieving maximum local destructive effect on tumor tissue with minimal damage to surrounding healthy tissues [31]. Molotov O.V et al. have shown in their paper that in case of applying local cryo-ultrasound destruction on the background of modification by leukinferon, the increased number of immunocompetent cells is observed, providing intensive resorption and elimination of necrotized tumor masses, acceleration of local reparative processes in the area of cryonecrosis along with the formation of connective structures. Within three years after combination therapy, recurrences, regional and distant metastases were detected in 13.5% of patients, and in control – in 33.6% of patients.

In gynecological practice, low-intensity ultrasound has been successfully used to enhance cryo-damage of pathologically altered cervical tissues [32]. According to the findings of a clinical study, it's been found that applying cryo-ultrasound leads to a larger and deeper area

інтенсивності [32]. За результатами клінічного дослідження встановлено, що застосування кріоультразвукового впливу призводить до більш великої та глибокої зони некрозу, ніж після ізольованого кріохірургічного втручання. Найбільше пошкоджуються тканини в режимах, коли озвучування відбувається як у процесі заморожування, так і відтавання. Крім того, застосування ультразвуку в поєднанні з низькими температурами впливає на швидкість репаративних процесів у бік скорочення термінів регенерації. Так, після комбінованого кріоультразвукового втручання з попереднім озвучуванням формувався білий еластичний струп, який відторгався самостійно вже на 6-ту – 8-му добу, на відміну від одночасного кріоультразвукового втручання, за якого струп відторгався на 10–14-ту добу. На думку авторів, посилення ефекту кріодеструкції може бути пов'язане з впливом ультразвуку на зародження та збільшення розмірів кристалів льоду, появу дрібнодисперсної кристалічної структури (на етапі заморожування) та можливою інтенсифікацією рекристалізації в ультразвуковому полі (на етапі відтавання) [32].

У роботі М.В. Мерзлікіна показано, що застосування наднизьких температур для резекції пухлин печінки знижує інтраопераційну крововтрату, підвищує абластичність операцій за рахунок деструкції тканин по лінії розтину печінки. Кріодію під час операцій з приводу зло- та доброякісних пухлин печінки можна здійснити у трьох варіантах: кріорезекція за допомогою кріоскальпеля, кріоультразвукового скальпеля і кріовіброскальпеля; звичайна резекція з кріодеструкцією кукси печінки уздовж лінії розтину; кріодеструкція метастазів і гемангіом невеликих розмірів. У цих випадках можливе виконання операції лапароскопічним доступом [33].

Можливість дистанційного впливу на пухлину поширилася завдяки появі нового неінвазивного методу – ультразвукової абляції (High Intensive Focused Ultrasound – HIFU) [20]. Принцип лікувальної дії ультразвуку такий самий, як і в діагностиці, і заснований на здатності ультразвукової хвилі проходити крізь тканини, не пошкоджуючи їх. Під час проходження крізь тканини частина енергії перетворюється на тепло. Під час фокусування ультразвукової хвилі за допомогою спеціальної лінзи при HIFU-впливі температура підвищується досить швидко (протягом 1 с) до мінімального рівня 56˚С, що створює цитотоксичний ефект, викликаючи незворотні зміни в тканинах – коагуляційний некроз. Під час HIFU-впливу температура може підвищуватися понад 80°С, за якої ефективно руйнуються пухлинні тканини [34, 35].

Деструктивна дія HIFU-абляції досягається за рахунок поєднаної, майже одночасної, дії трьох процесів: перший – перетворення механічної енергії в теплову, другий – запуск кавітації, третій – пряме пошкодження судин, які живлять пухлину. Внаслідок проведення HIFU-абляції виникає невеликий локальний осередок ушкодження і некрозу, при цьому поверхневі і навколишні тканини залишаються інтактними.

of necrosis than after isolated cryosurgery. Tissues are most damaged in modes when insonification occurs both in freezing and thawing processes. In addition, ultrasound in combination with low temperatures affects the speed of reparative processes in the direction of reducing the regeneration time. Thus, after combined cryo-ultrasound intervention with preliminary insonification, a white elastic scab was formed, which was rejected independently on day 6–8, in contrast to the simultaneous cryo-ultrasound intervention, in which the scab was rejected on day 10–14. According to the authors, the strengthening of cryodestruction effect may be associated with the impact of ultrasound on formation and increase of ice crystal size, appearance of fine crystalline structure (at freezing stage) and possible intensification of recrystallization in the ultrasonic field (at thawing stage) [32].

M.V. Merzlikin shows in his study that using ultra-low temperatures for resection of liver tumors reduces intraoperative blood loss, increases the ablasticity of operations due to tissue destruction along the line of liver dissection. Cryotherapy in operations for malignant and benign liver tumors can be performed in three versions: cryoresection by means of cryoscalpel, cryo-ultrasonic scalpel and cryovibroscalpel; normal resection with cryodestruction of the stump of the liver along the line of dissecting; cryodestruction of metastases and small hemangiomas. In these cases, it is possible to perform the operation via laparoscopic access [33].

The possibility of remote exposure of the tumor has spread due a new non-invasive method, i.e. ultrasonic ablation (High Intensive Focused Ultrasound – HIFU) [20]. The principle of therapeutic action of ultrasound is the same as in diagnosis, and is based on the ability of the ultrasonic wave to pass through the tissues without damaging them. As it passes through the tissue, some energy is converted into heat. When focusing the ultrasonic wave with a special lens under HIFU-exposure, the temperature rises quite rapidly (1s) to a minimal level of 56˚C, which creates a cytotoxic effect, causing irreversible changes in tissues – coagulation necrosis. During HIFU exposure, the temperature can rise above 80°C, at which tumor tissues are effectively destroyed [34, 35].

The destructive effect of HIFU-ablation is achieved due to the combined, almost simultaneous action of three processes: 1 – conversion of mechanical energy into heat energy, 2 – cavitation start, 3 – direct damage to the vessels supplying the tumor. As a result of HIFU-ablation there is a small local center of damage and necrosis, while the superficial and surrounding tissues remain intact. In tissues, these processes occur extremely quickly and simultaneously, so coagulation necrosis caused by focused high-intensity ultrasound is due to the total biological effect of all factors [20]. The literature provides only data on comparing the effectiveness of cryo- and HIFU-ablation in treatment of tumors, such as prostate cancer [36, 37].

В тканинах ці процеси відбуваються надзвичайно швидко і одночасно, тому коагуляційний некроз, викликаний фокусованим ультразвуком високої інтенсивності, зумовлений сумарним біологічним ефектом усіх факторів [20]. У літературі наведено лише дані щодо порівняння ефективності кріо- та HIFU-абляції в лікуванні пухлин, наприклад, раку простати [36, 37].

Кріонаноабляція

Одним із підходів для вирішення проблеми нерівномірного промерзання тканин є локальне введення наночастинок (НЧ) у пухлину перед проведенням процедури кріоабляції [38–40]. Використання НЧ зумовлено здатністю деяких їх видів збільшувати ймовірність утворення внутрішньоклітинного льоду, що призводить до пошкодження цитоскелета, органел та мембран і, як наслідок, до загибелі клітин [10]. Результати експериментів з диференціальної скануючої калориметрії підтвердили, що введення НЧ може посилити гетерогенне зародження крижаного ядра та сприятиме кластеризації зародків льоду. Відомо, що НЧ виявляють також унікальні теплопровідні властивості, завдяки яким ефективність комбінованої кріоабляції з використанням НЧ зазвичай перевершує результати звичайних кріохірургічних операцій [14, 40, 41].

Для виготовлення НЧ використовується широкий спектр матеріалів, зокрема неорганічні метали, полімери, які біологічно розкладаються, ліпосоми, міцели та напівпровідники. З метою покращення кінетики нуклеації та посилення термодинамічних параметрів застосовують Fe_3O_4, а для посилення кріодеструкції застосовують полімерні НЧ, які змінюють морфологію крижаних кристалів та збільшують теплопровідність. Наночастинки оксиду алюмінію (Al_2O_3) здатні збільшувати швидкість утворення крижаної кулі, тим самим істотно підвищувати ефективність промерзання тканини [14, 41, 42]. Наночастинки оксиду магнію (MgO) збільшують швидкість проморожування за рахунок збільшення теплопровідності. Окрім відмінних теплових властивостей, НЧ MgO є біосумісними речовинами, і здатні до біодеструкції, що дозволяє більш широко їх застосовувати в кріохірургічній практиці [14].

Слід зазначити, що використання кріонанохірургічних утручань потребує визначення параметрів кріоабляції, що має суттєве значення для ефективної кріодеструкції пухлин. Головним чином це стосується швидкості заморожування. Коли швидкість заморожування висока, у розчині не утворюється лід, і клітини не зазнають великих втрат [40]. Тому слід підтримувати оптимальну швидкість охолодження для досягнення інтенсивного формування кристалів льоду. J. Wang в експерименті на клітинних культурах показав, що максимальна ймовірність утворення внутрішньоклітинного льоду спостерігалася при швидкості заморожування 30°C/хв [40]. Подібні результати були отримані в клітинах ембріональної нирки людини та мікросудинних клітинах ендотелію [40]. На сьогодні ще недостатньо вивчено процеси, які відбуваються під час заморожування в тканинах і органах великих

Cryonanoablation

One of the approaches to solve the issue of uneven tissue freezing is the local introduction of nanoparticles (NP) into the tumor before cryoablation procedure [38–40]. The use of NP is driven by the ability of some species to increase the likelihood of intracellular ice formation, which leads to damage to the cytoskeleton, organelles and membranes and, as a consequence, to cell death [10]. The results of experiments on differential scanning calorimetry confirmed that administering NP can enhance the heterogeneous formation of the ice core and promote the clustering of ice. NPs are known to also show unique thermally conductive properties, due to which the efficiency of combined cryoablation by means of NPs usually exceeds the results of standard cryosurgical operations [14, 40, 41].

A wide range of materials are used to produce NPs, including inorganic metals, biodegradable polymers, liposomes, micelles, and semiconductors. In order to improve the nucleation kinetics and enhance the thermodynamic parameters, Fe_3O_4 is used, while to enhance cryodestruction, polymer NPs are used, which change the morphology of ice crystals and increase thermal conductivity. Nanoparticles of aluminum oxide (Al_2O_3) are able to increase the rate of formation of an ice ball, thereby significantly increasing the efficiency of tissue freezing [14, 41, 42]. Magnesium oxide nanoparticles (MgO) increase the rate of freezing by increasing thermal conductivity. In addition to excellent thermal properties, MgO NPs are biocompatible substances and are capable of biodegradation, which allows them to be more widely used in cryosurgical practice [14].

It is worth pointing out that the use of cryosurgical interventions requires the determination of cryoablation parameters, which is essential for effective cryodestruction of tumors. This mainly concerns the freezing rate. When the freezing rate is high, no ice is formed in the solution and the cells do not suffer large losses [40]. Therefore, the optimal cooling rate should be maintained to achieve intensive formation of ice crystals. J. Wang in an experiment on cell cultures showed that the maximum probability of formation of intracellular ice was observed at a freezing rate of 30°C/min [40]. Similar results have been obtained in human embryonic kidney cells and microvascular endothelial cells [40]. Up to date, the processes that occur during freezing in tissues and large organs, as well as cryostability of tumors depending on the organs where they are located are not sufficiently studied, and, as a result, the questions on the parameters of tumor freezing in self-cryoablation as well as cryonanosurgery remain open. Sun Zi et al. [43] present an attempt to estimate the distribution of tissue freezing zone in the

розмірів, а також кріостійкість пухлин залежно від органів, де вони розташовані, і, як наслідок, залишаються актуальними питання щодо параметрів заморожування пухлин як при самостійній кріоабляції, так і при кріонанохірургії. У роботі Sun Zi та співавторів [43] подано спробу оцінки розподілу зони проморожування тканин в експерименті. На моделі ізольованої м'язової тканини, печінки і серця свині проведена імітація нанокріохірургічних операцій. Використовували 5%-й водний розчин НЧ Fe_3O_4, який вводили в тканини ін'єкційно. Контроль температурних полів здійснювали термопарами та інфрачервоним термометром. Встановлено, що крижані кульки мають різний розмір через неоднорідність тканин, і тому параметри кріохірургічних утручань мають залежати від фактичної ситуації. М'язи, печінка та серце різняться за пористістю, вмістом води, щільністю, кровонаповненням, теплопровідністю, питомою теплоємністю тощо, тому кількість НЧ, які мають вводитися в тканину, слід передбачати заздалегідь. Це допоможе здійснити високоякісну контрольовану абляцію тканин пухлини-мішені в ході оперативних втручань [43].

Здатність НЧ неметалевої природи знижувати теплопровідність тканини дозволяє їх також використовувати в кріонанохірургії [38]. Такі НЧ вводяться по краях солідної пухлини для «захисту» здорових тканин перед кріохірургічним втручанням.

Лазерна терапія та кріоабляція

Досить аргументовані і показові результати використання в отоларингологічній практиці кріохірургічних методів лікування в поєднанні з лазерним опромінюванням [44]. Характеристики сучасних хірургічних лазерів (компактність, автономність, відсутність спеціальних зовнішніх систем охолодження, широкий діапазон потужності та довжини хвилі) дозволяють застосовувати їх практично в усіх сферах онкохірургії [44]. A. Miehke та співавт. описали основні механізми взаємодії CO_2-лазера з тканинами людини, показання до лазерної хірургії гортані, зокрема хордектомія і розтин підзв'язкового стенозу, а також визначили перспективи розширення її використання [44].

Висока ефективність комбінації лазерної терапії та кріохірургії показана у паліативній ветеринарній практиці. За результатами лікування було встановлено, що комбінована CO_2-лазерна та кріохірургічна абляція практична, економічно вигідна та забезпечує високий естетичний ефект у собак із плоскоклітинним раком носової порожнини, забезпечуючи при цьому прийнятне полегшення місцевих проявів захворювання [45].

Комбінація фотодинамічної терапії та кріоабляції

Важливо зазначити, що в онкохірургії досить часто використовується метод фотодинамічної терапії, який дозволяє отримувати селективне руйнування пухлини з мінімальним пошкодженням навколишніх здорових тканин. Завдяки тому, що речовини для фотодинамічної терапії мають властивість виборчого накопичення в пухлині, уражені патологічним процесом тканини опромінюють світлом із довжиною хвилі, що

experiment. Nanocryosurgical operations were simulated in a model of isolated muscle tissue, liver and heart of a pig. A 5% aqueous solution of NP Fe_3O_4 was used, which was injected into the tissues. Temperature fields were monitored by thermocouples and an infrared thermometer. Ice balls were found to have different sizes due to tissue heterogeneity, and therefore the parameters of cryosurgical interventions should depend on the actual situation. Muscles, liver and heart differ in terms of porosity, water content, density, blood supply, thermal conductivity, specific heat, etc., so the number of NPs to be injected into the tissue should be predicted in advance. This will help to perform high-quality controlled ablation of target tumor tissues during surgery [43].

The ability of non-metallic nature of NPs to reduce the thermal conductivity of tissue make it possible to use them in cryonanosurgery [38]. Such NPs are injected along the edges of a solid tumor to "protect" healthy tissues before cryosurgery.

Laser therapy and cryoablation

The results of applying cryosurgical methods of treatment in combination with laser irradiation in ENT practice are well-argued and indicative [44]. The capabilities of modern surgical lasers (small size, autonomy, lack of special external cooling systems, a wide range of power and wavelength) allow them to be used in almost all oncosurgery areas [44]. A. Miehke et al. described the main mechanisms of interaction of CO_2-laser with human tissues, indications for laser surgery of the larynx, in particular chordectomy and dissection of the ligament stenosis, and identified prospects for its expansion [44].

A high efficiency of combination of laser therapy and cryosurgery is shown in palliative veterinary practice. According to the outcomes of treatment, it was found that combined CO_2-laser and cryosurgical ablation is reasonable, cost-effective long with providing a high aesthetic effect in dogs with squamous cell carcinoma of the nasal cavity as well as acceptable relief of local manifestations of the disease [45].

Combination of photodynamic therapy and cryoablation

It is noteworthy that the method of photodynamic therapy is frequently used in oncosurgery, which enables obtaining selective destruction of the tumor with minimal damage to surrounding healthy tissues. Due to the fact that substances for photodynamic therapy have the property of selective accumulation in the tumor, the affected tissues are irradiated with light, where a wavelength corresponds to or

відповідна або близька до максимуму поглинання барвника. Як джерела світла застосовують лазерні установки, що дозволяють випромінювати світло певної довжини хвилі і високої інтенсивності [46, 47]. Використання кріохірургічного підходу у комбінації з фотодинамічною терапією висвітлено на прикладах лікування актинічного кератозу [48], але результати рандомізованого дослідження не повідомляються. Для досягнення ремісії у випадках тяжких уражень саме комбіноване застосування кріохірургії з фотодинамічною терапією може дозволити зменшити появу рецидивів цього захворювання [48].

Поєднання кріохірургії та фотодинамічної терапії – альтернатива звичайній хірургії для лікування мультифокальної хвороби Педжета вульви з великими або рецидивуючими проявами у людей похилого віку. В роботі C. Boularda та співавт. [49] описано лікування двох пацієнток з хворобою Педжета і наведені позитивні результати використання кріохірургічних методик у комбінації з фотодинамічною терапією з застосуванням CO_2-лазера. Повна ремісія захворювання у пацієнток настала через 12 місяців після лікування [49].

Заслуговує на увагу робота Hou Yi та співавторів [50], в якій подана розробка гібридної платформи, що містить пасту з рідкого металу з вмістом галію та міді. Паста має високу теплопровідність, а наночастинки рідкого металу мають високу фототермічну конверсію, для посилення терапевтичного ефекту мультимодальної терапії. Паста з рідкого металу діє як пов'язка на шкіру з високою теплопровідністю, покращуючи теплопередачу пухлинної тканини під час кріоабляції. З використанням пасти кінцева температура пухлинної тканини була нижчою, а розподіл температури – більш рівномірним, ніж без пасти, що, імовірно, посилило ефект руйнування клітин. Наночастинки з рідкого металу діяли як фототермічні агенти, які збільшували зміни температури під час лазерного опромінення [50]. Таким чином, гібридна платформа може бути водночас посередником у подвійній дії та реалізувати синергічні ефекти в терапії раку.

Кріопроменевий метод

Променева терапія є «класичним», поряд із хіміотерапією, нехірургічним методом боротьби з онкозахворюваннями. Саме наявність відповідного устаткування стала базою для організації провідних науково-дослідних клінічних онкологічних установ. Зокрема, в Україні це існуючі вже понад століття установи, відомі сьогодні як Національний інститут раку (м. Київ) та Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва (м. Харків). Незважаючи на досить високу частоту виникнення тяжких ускладнень внаслідок променевої терапії, зокрема на рівні хромосомного апарату клітин, цей спосіб впливу на злоякісні пухлини залишається дуже затребуваним. Відомо, що ефективність променевої терапії залежить переважно від радіочутливості пухлини. До пухлин з відносно невисокою радіочутливістю належить аденокарцинома ендометрія. В Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Гри-

is close to the maximum dye absorption. As light sources, laser installations are used, which allow to emit light of a certain wavelength and high intensity [46, 47]. The use of a cryosurgical approach in combination with photodynamic therapy has been outlined in the treatment of actinic keratosis [48], however the results of a randomized study have not been reported. To achieve remission in cases of severe lesions, combined use of cryosurgery with photodynamic therapy can reduce the recurrence of this disease [48].

Combination of cryosurgery and photodynamic therapy is an alternative to conventional surgery for treatment of multifocal Paget disease of the vulva with substantial or recurrent manifestations in the elderly. C. Boularda et al. [49] described the treatment of two patients with Paget disease and presented positive outcomes of the use of cryosurgical techniques in combination with photodynamic therapy using CO_2-laser. Complete remission of the disease in patients occurred 12 months after treatment [49].

The paper of Hou Yi et al. [50], presenting the development of a hybrid platform that includes a paste of liquid metal containing gallium and copper, is especially noteworthy. The paste has a high thermal conductivity, while liquid metal nanoparticles have a high photothermal conversion, to enhance the therapeutic effect of multimodal therapy. The liquid metal paste acts as a bandage on the skin with high thermal conductivity, improving the heat transfer of tumor tissue during cryoablation. With the use of the paste, the final temperature of the tumor tissue was lower, and the temperature distribution was more uniform than without the paste, which probably increased the effect of cell destruction. Liquid metal nanoparticles acted as photothermal agents that increased temperature changes during laser irradiation [50]. Thus, the hybrid platform can simultaneously mediate dual action and fulfill synergistic effects in cancer therapy.

Cryoradiation method

Radiation therapy is a "classic", along with chemotherapy, non-surgical method of fighting cancer. It is the availability of appropriate equipment that has become the basis for establishing the leading research clinical oncology institutions. In particular, in Ukraine these are the institutions known today as National Cancer Institute (Kyiv) and Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology (Kharkiv). Despite the relatively high incidence of severe complications due to radiation therapy, especially at the level of chromosomal apparatus of cells, this method of exposure of malignant tumors remains highly-demanded. The efficiency of radiation therapy is known to mainly depend on tumor radiosensitivity. Tumors with relatively low radiosensitivity include endometrial adenocarcinoma. At Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology S.P. Grigoriev, Professor O.A. Mykhanovskyi conducted fundamental studies of the efficiency of cryodestruction of the tumor in radiation therapy of patients

гор'єва Національної академії медичних наук України» професором О.А. Міхановським були проведені фундаментальні дослідження ефективності кріодеструкції пухлини під час променевого лікування хворих на рак тіла матки. За результатами вивчення кріопроменевого патоморфозу раку ендометрія та карциноми Герена щурів, яка є радіорезистентною пухлиною і за морфологічними особливостями найбільш близькою до аденокарциноми ендометрія, був встановлений оптимальний часовий інтервал, 24 години, між кріодеструкцією і опромінюванням, і відзначена небезпечність подовження цього інтервалу до 48 годин [51, 52]. Часткова кріодеструкція, проведена за 24 години до опромінювання, не змінювала тенденції пухлинних клітин до диференціації під впливом радіаційної дії, але значно знижувала проліферацію в пухлині. Кріодеструкція за 48 годин до опромінювання також не перешкоджала радіаційно зумовленій диференціації клітин карциноми Герена, але викликала посилення процесів поділу і появу недиференційованих радіорезистентних форм, що є несприятливими ознаками. Порівняно з лікуванням променевим методом передпроменева кріодеструкція пухлини на 22,2% підвищувала п'ятирічну виживаність хворих на рак тіла матки. Кріопроменеве лікування розглядається як метод вибору у випадках високого операційного ризику. Цитогенетичні дослідження засвідчили відсутність впливу кріопроцедури на радіочутливість хромосом у клітинах нормальних тканин, проте у хворих із передпроменевою кріодеструкцією пухлини спостерігалося менш інтенсивне підвищення виходу дицентриків та кілець на аберантну клітину, що корелювало з ефектом зниження частоти поліплоїдов і ендореплікацій, на відміну від накопичення геномних порушень у осіб без кріодеструкції пухлини. Такий модифікувальний вплив передпроменевої кріопроцедури на цитогенетичні показники у ході променевої терапії пов'язують з посиленою циркуляцією лімфоцитів між опроміненою і неопроміненою зонами тіла. Це можна розглядати як один з механізмів зниження ризику розвитку місцевих променевих реакцій у пацієнток, яким проводили передпроменеву кріодеструкцію пухлини [53].

У Російському онкологічному науковому центрі імені М.М. Блохіна розроблено новий кріопроменевий метод лікування хворих із місцево-поширеними та рецидивуючими формами базально- і плоскоклітинного раку шкіри голови [54, 55]. Безпосередньо перед кожним сеансом променевої терапії проводилося локальне охолодження пухлини до досягнення температури заморожування на межі пухлини і здорової тканини. Опромінення виконували протягом 5 днів (з 2-денною перервою) у разовій локальній дозі 2,0–2,5 Гр до досягнення сумарної вогнищевої дози 60–70 Гр. Застосування за показаннями кріопроменевого методу дозволило досягти задовільних результатів лікування. Стійке одужання було досягнуто у 93 (98,9%) з 94 хворих із первинними формами раку шкіри і у 14 (77,7%) із 18 пацієнтів з рецидивним раком шкіри після терапії в інших установах [54]. Завдяки

with uterine cancer. According to the results of studying cryoradiation pathomorphosis of endometrial cancer and Guerin's carcinoma of rats, which is a radioresistant tumor, morphologically more similar to endometrial adenocarcinoma, the optimal time interval, 24 hours, between cryodestruction and irradiation was determined along with specifying hazards of prolonging this interval up to 48 hours [51, 52]. Partial cryodestruction performed 24 hours before irradiation did not change the tendency of tumor cells to differentiate under radiation, but it significantly reduced tumor proliferation. Cryodestruction, performed 48 hours before irradiation, also did not interfere with radiation-induced differentiation of Guerin's carcinoma cells, but it caused intensification of division processes and the appearance of undifferentiated radioresistant forms, which were unfavorable features. Compared to radiation therapy, pre-radiation cryodestruction of the tumor increased the five-year survival of uterine cancer patients by 22.2%. Cryoradiation is considered as treatment of choice in cases of high surgical risk. Cytogenetic studies showed no effect of cryotherapy on radiosensitivity of chromosomes in normal tissue cells, however, in patients with pre-radiation cryodestruction of the tumor, less intensive increase in appearance of dicentrics and rings on the aberrant cell was observed, correlating with the effect of reducing the frequency of polyploids and endoreplications, as opposed to accumulation of genome disorders in patients without tumor destruction. Such a modifying effect of pre-radiation cryotherapy on cytogenetic parameters in radiation therapy is associated with increased lymphocyte circulation between irradiated and non-irradiated areas of the body. This can be considered as one of the mechanisms to reduce the risk of local radiation reactions in patients who underwent pre-radiation cryodestruction of the tumor [53].

A new cryoradiation method for treating patients with locally advanced and recurrent forms of basal and squamous cell carcinoma of the scalp was developed at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center [54, 55]. Immediately before each radiation therapy session, local cooling of the tumor was performed until freezing temperature at the border of the tumor and healthy tissue. Irradiation was being performed 5 days long (with a 2-day break) in a single local dose of 2.0–2.5 Gy until a total focal dose of 60–70 Gy was reached. Applying cryoradiation if medically required have made it possible to achieve satisfactory treatment outcomes. Sustained recovery was achieved in 93 (98.9%) out of 94 patients with primary skin cancer and in 14 (77.7%) out of 18 patients with recurrent skin cancer after treatment at other institutions [54]. Due to preserving the forms and functions of local tissues, it was possible to maintain a high quality of life and ensure full rehabilitation. The obtained long-term results are as good as other methods of treatment along with avoiding traumatic surgery in the vast majority of patients. Thus, cryoradiation method, applied in accordance with the developed indications, allowed to improve the results and open a new potential in treating patients with primary cases and recurrences of basal and squamous cell carcinoma of the face.

збереженню форм і функцій місцевих тканин вдалося зберегти високу якість життя і забезпечити повноцінну реабілітацію. Отримані віддалені результати не поступаються іншим методам лікування, при цьому у абсолютної більшості хворих вдалося уникнути травматичних оперативних утручань. Таким чином, кріопроменевий метод, застосований відповідно до розроблених показань, дозволив поліпшити результати і відкрити нові можливості в лікуванні хворих з первинними випадками та рецидивами базально- та плоскоклітинного раку шкіри обличчя.

У клінічне дослідження J.M. Vergnon та співавторів [56] було задіяно 38 пацієнтів з симптоматичною обструктивною пухлиною трахеї або головного бронха, яких пролікували спочатку кріотерапією, проведеною під загальним наркозом, а потім зовнішнім опроміненням. Встановлено, що кріотерапія, яка була оцінена при бронхоскопії, є ефективною у 26 із 38 пацієнтів. Після опромінення у 17 з 26 пацієнтів не виявлено залишкової бронхіальної пухлини. Найкраща виживаність була пов'язана як з ефективністю первинної деструкції пухлини методом кріотерапії, так і з лікуванням, викликаним опроміненням (медіана, 560 днів). Позитивний результат отриманий у 65% (17/26) випадків, тобто, кращий, ніж 35%, про які зазвичай повідомляють лише після опромінення. Ці результати свідчать про ефективність посилення опромінення кріотерапією [56]. Результати експериментальних і клінічних досліджень показали, що кріодеструкція злоякісного новоутворення за визначених режимів сенсибілізує клітини до подальшої променевої дії, що може сприяти підвищенню ефективності лікування [56, 57].

Кріоелектроліз

До нових тенденцій розвитку кріохірургії слід віднести кріоелектроліз – нова малоінвазивна хірургічна методика абляції тканин, яка поєднує методи електролітичної абляції з кріохірургією [58]. Метод електрохімічного лізису полягає в деструкції пухлинної тканини, розташованої між парою електродів, за рахунок літичної дії лугу (гідроксиду натрію) і кислоти (соляної кислоти), яка утворюються в зоні катода й анода відповідно. Крім того, електричне поле викликає потік води (електроосмос) від анода до катода і відповідно виникає набряк біля катода і зневоднення тканин навколо анода. Лізис посилюється прямим впливом постійного електричного струму. Електролітична абляція потребує дуже низьких постійних струмів (від десятків до сотень мА) і дуже низьких напруг (від одного до декількох десятків вольт) [58]. Зона впливу може суттєво поширюватися за рахунок збільшення кількості електродів, які вводяться в пухлину [59].

З використанням оптичних вимірювань та вимірювань струмів в експериментальних дослідженнях було показано, що електроліз може також відбуватися під час заморожування фізіологічного розчину при мінусових температурах, вище евтектичної температури для розчину солі, і що поширення фронту pH

The clinical study by J.M. Vergnon et al. [56] enrolled 38 patients with symptomatic obstructive tumor of the trachea or main bronchus, who were treated first with cryotherapy under general anesthesia, and then exposed to external irradiation. Cryotherapy, assessed by bronchoscopy, was found to be effective in 26 out of 38 patients. No residual bronchial tumor was detected after irradiation in 17 out of 26 patients. The best survival was associated with both the efficacy of primary tumor destruction by cryotherapy and radiation-induced treatment (median, 560 days). A positive result was obtained in 65% (17/26) cases, i.e., it was better than 35% usually reported only after irradiation. These outcomes indicate the effectiveness of enhanced irradiation by cryotherapy [56]. The results of experimental and clinical studies have shown that cryodestruction of a malignant neoplasm under certain regimens sensitizes cells to further radiation exposure, which may increase the effectiveness of treatment [56, 57].

Cryoelectrolysis

Current trends in cryosurgery include cryoelectrolysis which is a new minimally invasive surgical technique of tissue ablation, combining electrolytic ablation with cryosurgery [58]. The electrochemical lysis method consists in the destruction of tumor tissue located between a pair of electrodes due to the lytic action of alkali (sodium hydroxide) and acid (hydrochloric acid), which are formed in the cathode and anode zone, respectively. Besides, the electric field causes a flow of water (electroosmosis) from the anode to the cathode and, accordingly, there is swelling near the cathode and dehydration of the tissues around the anode. Lysis is enhanced by direct exposure to direct electric current. Electrolytic ablation requires very low direct currents (from dozens to hundreds of mA) and very low voltages (from one to several dozens of volts) [58]. The affected area can expand significantly due to increasing the number of electrodes inserted into the tumor [59].

Using optical and current measurements, experimental studies have shown that electrolysis can also occur during freezing of normal saline in sub-zero temperatures, higher than the eutectic temperature for saline solution, and that spreading pH front does not virtually depend on temperature [60]. Electrolysis occurs in high subzero temperatures during the freezing process as well as during thawing.

практично не залежить від температури [60]. Електроліз відбувається як за високих мінусових температур під час процесу заморожування, так і протягом розморожування. Особливий характер змін температури та електричних струмів у процесі відігрівання заморожених тканин автори пояснюють великою кількістю енергії, яка має бути видалена на зовнішньому краю замороженої ділянки через перетворення твердої/рідкої фази на цій межі.

Концепція кріоелектролітичної абляції, яку запропонував F. Lugnani та співавт. [61] полягає в тому, що на орган-мішень спочатку впливають електролізом для отримання цитотоксичних продуктів електролізу в заданому об'ємі; після чого пухлина піддається кріовпливу для збільшення локальної концентрації та дії на внутрішню частину клітини продуктів електролізу. Це призводить до скорочення часу для проведення електролізу і, як наслідок, до зменшення концентрацій цитотоксичних продуктів електролізу та скорочення циклів заморожування-відтавання під час проведення кріоабляції.

Експерименти з тканинами тварин показали, що кріоелектроліз більш ефективний при абляції клітин, ніж кріохірургія або електролітична абляція окремо [60], що сприяє ефективності кріохірургічних втручань.

Кріохірургія та електропорація

Жоден метод лікування – від розробки концепції до клінічного застосування так швидко не був впроваджений в медичну практику, як електропорація. У техніці електропорації використовуються імпульсні електричні поля, які націлені на пошкодження тканин. Ефект ураження електричним струмом в тому, що він створює пори нанорозмірів у клітинній мембрані, порушуючи внутрішньоклітинний гомеостаз [62]. Реалізація електропорації відбувається за такими етапами: зарядка та поляризація мембрани; дестабілізація структури мембрани та створення гідрофільних пор; збільшення та стабілізація радіусу пори; повторне закриття пори і виживання клітин або загибель через появу великих дефектів [63]. Формування нанопор залежно від впливу електричного току може бути короткочасним або постійним, тому виділяють оборотну і незворотну електропорацію.

В експериментальній роботі J. Edd та співавт. [64] вивчали ефект незворотної електропорації, викликаною одним імпульсом тривалістю 20 мкс з напругою 1000 В/см, *in vivo* на печінці щурів. Під час гістологічного дослідження через три години після імпульсу на оброблених ділянках печінки з фіксованою перфузією автори спостерігали оклюзію мікросудин, некроз ендотеліальних клітин і діапедез, що призводило до ішемічного пошкодження паренхіми і масивного скупчення еритроцитів у синусоїдах. Проте архітектура великих кровоносних судин була збереженою. Автори також провели математичний аналіз, який показав, що це пошкодження за своєю природою було нетепловим [64]. Ще однією перевагою незворотної електропорації є більш швидке загоєння рани та менше утворення сполучної тканини.

A special nature of changes in temperature and electric currents in the process of heating the frozen tissues, is attributed by the authors to large amount of energy that must be removed at the outer edge of the frozen area via transformation of solid/liquid phase at this border.

The concept of cryoelectrolytic ablation suggested by F. Lugnani et al. [61] is that the target organ is first exposed to electrolysis to produce cytotoxic electrolysis products in a specified volume; after that the tumor is exposed to cryotherapy to increase the local concentration and action on the inner part of the cell of electrolysis products. This leads to reducing the time for electrolysis and, as a consequence, to decreasing concentrations of cytotoxic electrolysis products and shortening the freeze-thaw cycles during cryoablation.

Experiments with animal tissues have shown that cryoelectrolysis is more effective in cell ablation than cryosurgery or electrolytic ablation alone [60], contributing to the effectiveness of cryosurgery.

Cryosurgery and electroporation

None of the treatment options in the world, from concept development to clinical use, has been introduced into medical practice as quickly as electroporation. The electroporation technique uses pulsed electric fields aimed at damaging tissues. The effect of electric shock consists in creating nanoscale pores in the cell membrane, disrupting intracellular homeostasis [62]. Fulfilling the electroporation occurs at the following stages: charging and polarization of the membrane; destabilization of the membrane structure and creation of hydrophilic pores; increase and stabilization of the pore radius; re-closure of pores and cell survival or cell death due to the appearance of large defects [63]. The formation of nanopores, depending on the influence of electric current, can be short-term or permanent, so there is reversible and irreversible electroporation.

In the experimental paper, J. Edd et al. [64] studied the effect of irreversible electroporation caused by a single impulse lasting 20 μs with 1000 V/cm of voltage, *in vivo* in the rat liver. In histological examination three hours after the impulse on the treated areas of the liver with fixed perfusion, the authors observed microvascular occlusion, endothelial cell necrosis and diapedesis, which led to ischemic damage to the parenchyma and a massive accumulation of erythrocytes in the sinusoids. However, the architecture of large blood vessels was preserved. The authors also performed a mathematical analysis that showed that this damage was non-thermal in nature. Another advantage of irreversible electroporation is faster wound healing and less connective tissue formation.

The authors believe that the successful outcomes of the procedure are related to the intensity of the applied electric field, the total impulse duration, as well as the

Автори вважають, що успішні результати процедури пов'язані з напруженістю прикладеного електричного поля, загальною тривалістю імпульсу, а також з тимчасовим режимом доставки імпульсів. Найкращі результати отримані після використання 80 імпульсів по 100 мкс при 0,3 Гц з відношенням напруги до відстані 2500 В/см. Цей протокол викликав повну регресію в 12 з 13 пухлин.

Більш високий відсоток регресії пухлин зазначали у пацієнтів з середнім розміром пухлини 1 см у ділянках з підвищеним ризиком для проведення хірургічних маніпуляцій: периваскулярна зона або новоутворення, розташовані близько до жовчних протоків. Низький відсоток регресії спостерігали у пацієнтів, які лікувалися з приводу метастазів у печінку та розміром пухлини більше 5 см [62].

У майбутньому планується об'єднати кріохірургічний метод лікування з електропорацією. Цей підхід обумовлений тим, що зі зниженням температури тканини дія електричного поля обмежується охолодженою зоною, і, крім того, охолодження збільшує напруженість електричного поля. З іншого боку, підвищена осмоляльність зовнішнього клітинного середовища, що викликана дією низьких температур, сприяє зниженню напруги електричного струму під час застосування електропорації [62]. Тобто розвиток цього напрямку, за наявності протилежно спрямованих впливів попереднього заморожування тканини на напруженість електричного поля, потребує подальшого теоретичного і експериментального відпрацювання режимів кріодії і електропорації для досягнення оптимального результату.

ВИСНОВКИ

Кріохірургія є ефективним малоінвазивним хірургічним методом і займає гідне місце серед інших способів лікування злоякісних пухлин незважаючи на те, що на сьогодні продовжуються дослідження щодо оптимізації методик впливу низьких температур на біологічні тканини. Маючи низку переваг над існуючими методами абляції, зокрема за рахунок кріоімунологічної складової, кріохірургія є альтернативним способом традиційного хірургічного лікування.

Потенційно підвищити ефективність кріодеструкції, в тому числі аплікаційної кріодеструкції глибоко розташованих пухлин великих об'ємів, може поєднання її з методами гемодилюції, наноабляції, електролізу, електропорації, ультразвукової та фотодинамічної терапії. Проте, більшість цих підходів залишається на рівні модельних експериментів.

Незважаючи на наявність клінічного досвіду поєднання кріовпливу з НВЧ-гіпертермією, лазерною, ультразвуковою, фотодинамічною або променевою терапією, відносно широко в практичну онкологію увійшли методи кріоультразвукової і, особливо, кріопроменевої терапії. Попередня кріодія може підвищувати радіочутливість злоякісних клітин і частково компенсує негативні побічні ефекти опромінювання.

Аналіз літературних даних показав, що незважаючи на потенційний ефект різних фізичних методів в

temporary mode of impulse delivery. The best outcomes were obtained after applying 80 impulses of 100 μs at 0.3 Hz with voltage/distance ratio of 2500 V/cm. This protocol caused complete regression in 12 out of 13 tumors.

A higher percentage of tumor regression was observed in patients with a mean tumor size of 1 cm in areas with increased risk for surgery: perivascular area or tumors located close to the bile ducts. A low regression rate was observed in patients treated for liver metastases and tumor size greater than 5 cm [62].

In the future, cryosurgical treatment is being planned to be combined with electroporation. This approach is due to the fact that when the temperature of the tissue decreases, the action of the electric field is limited to the cooled zone, and, in addition, cooling increases the electric field strength. On the other hand, the increased osmolality of the external cellular environment, caused by the action of low temperatures, helps to reduce the voltage of electric current during electroporation [62].

In other words, the development of this direction, if there are opposite directed effects of pre-freezing of t he tissue on the electric field strength, requires further theoretical and experimental adjustment of cryoaction and electroporation modes to achieve optimal results.

CONCLUSIONS

Cryosurgery is an effective minimally invasive surgical method keeping up with other methods of treating malignant tumors, despite the fact that these days the research on optimizing the method of exposure of biological tissues to low temperatures is still ongoing. Having a number of advantages over existing ablation methods, especially due to the cryoimmunological component, cryosurgery is an alternative method of traditional surgical treatment.

The combination of hemodilution, nanoablation, electrolysis, electroporation, ultrasound and photodynamic therapy can potentially increase cryodestruction efficiency, including application cryodestruction of large deep-seated tumors. However, most of these approaches remain at the level of simulated experiments.

Despite the clinical experience in combination of cryotherapy with UHF-hyperthermia, laser, ultrasound, photodynamic or radiation therapy, the methods of cryoultrasound and, especially, cryoradiation therapy were quite widely introduced into practical oncology. Pre-cryotherapy can increase the radiosensitivity of malignant cells and partially compensate the negative side effects of radiation.

Literature data analysis has shown that despite the potential effect of different physical methods in combination with cryosurgery to confirm the effectiveness of

комбінації з кріохірургією для підтвердження ефективності лікування онкологічних хворих у довгостроковій перспективі необхідні подальші проспективні та рандомізовані дослідження.

treatment of cancer patients in the long run, further prospective and randomized studies are essential.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Компендіум. Лікарські засоби. URL: https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/onkologiya/rozdil-nbsp-5-printsipi-likuvannya-patsiyentiv-zi-zloyakisnimi-novoutvorennyami
2. Baust J. G., Gage A. A., Bjerklund Johansen T. E., Baust J. M. Mechanisms of Cryoablation: Clinical Consequences on Malignant Tumors. *Cryobiology.* 2014. Vol. 68 №1. P. 1–11. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.11.001
3. Чиж Н. А. Эндоскопическая криохирургия. *Проблемы криобиологии и криомедицины.* 2017. Т. 27, № 1. С. 3–18. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.01.003
4. Чиж Н. А., Сандомирский Б. П. Криохирургия. Перезагрузка и обновление. *Клінічна хірургія.* 2011. № 6. С. 53–55. URL: https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/37/6-2011
5. Прохоров Г. Г., Яковлев А. М., Прохоров Д. Г. Основы клинической криомедицины. СПб-М.: *«Книга по требованию»*. 2017. 608 с.
6. Белоус А. М. Грищенко. В. И. Криобиология. К.: *Наукова думка* 1994. 432 с.
7. Jansen M. C., Van Hillegersberg R., Schoots I. G. et al. Cryoablation induces greater infl ammatory and coagulative responses than radiofrequency ablation or laser induced thermotherapy in a rat liver model. *Surgery*. 2010. Vol. 147, № 5. P. 686–95. DOI: https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.053
8. Aarts B. M., Klompenhouwer E. G., Rice S. L. Cryoablation and immunotherapy: an overview of evidence on its synergy. *Insights into Imaging.* 2019. P. 1–12. DOI: https://doi.org/10.1186/s13244-019-0727-5
9. Basu S., Binder R. J., Suto R. et al. Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway. *International immunology.* 2000. Vol. 12(11). P. 1539–1546. DOI: https://doi.org/10.1093/intimm/12.11.1539
10. Гольцев А. М., Бондарович М. О., Бабенко Н. М. та ін. Використання наноматеріалів у кріобіології та кріомедицині. *Проблеми кріобіології і кріомедицини.* 2020. Т. 30, № 4. С. 313–330. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo30.04.313
11. Чиж Н. А. Криогенная техника в малоинвазивной хирургии. *Проблеми кріобіології і кріомедицини.* 2018. Т. 28, № 3. С. 200–211. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo28.03.200
12. Xu K., Korpan N., Niu L. Modern cryosurgery for cancer. *World Scientific.* 2012. 901 p.
13. Yiu W., Basco M. T., Aruny J. E., Cheng S. W. Cryosurgery: a review. *The International journal of angiology.* 2007. Vol. 16, №1. P. 1–6. DOI: 10.1055/s-0031-1278235

REFERENCES

1. Compendium. Medicines. URL:https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/onkologiya/rozdil-nbsp-5-printsipi-likuvannya-patsiyentiv-zi-zloyakisnimi-novoutvorennyami
2. Baust JG, Gage AA, Johansen TEB, Bauste JM. Mechanisms of cryoablation: Clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*. 2014;68(1):1–11. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.11.001
3. Chizh, NA. Endoscopic Cryosurgery. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2017;27(1):3–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.01.003
4. Chizh NÀ, Sandomirskiy BP. Cryosurgery. Overloading and renewal. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2011;(6):53–55. (In Russian). URL: https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/37/6-2011
5. Prokhorov GG, Yakovlev AM, Prokhorov DG. Fundamentals of Clinical Cryomedicine. SPb-M.: *"Book on demand"*. 2017;608. (In Russian).
6. Belous AM, Grischenko VI. Cryobiology. Kyiv: *Scientific thought*. 1994;432. (In Russian).
7. Jansen MC, van Hillegersberg R, Schoots IG et al. Cryoablation induces greater infl ammatory and coagulative responses than radiofrequency ablation or laser induced thermotherapy in a rat liver model. *Surgery*. 2010;147(5):686–95. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.053
8. Aarts BM, Klompenhouwer EG, Rice SL. Cryoablation and immunotherapy: an overview of evidence on its synergy. *Insights into Imaging*. 2019;1–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13244-019-0727-5
9. Basu S, Binder RJ, Suto R et al. Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway. *International immunology*. 2000;12(11):1539–46. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/intimm/12.11.1539
10. Goltsev A, Bondarovych M, Babenko N et al. Use of Nanomaterials in Cryobiology and Cryomedicine. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2020;30(4):313–30. (In English). DOI: https://doi.org/10.15407/cryo30.04.313
11. Chizh NA. Cryogenic Equipment in Minimally Invasive Surgery. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*, 2018;28(3):200–11. (In English). DOI: https://doi.org/10.15407/cryo28.03.200
12. Xu K, Korpan N, Niu L. Modern cryosurgery for cancer. Singapore: *World Scientific*. 2012;901. (In English).
13. Yiu W, Basco MT, Aruny JE, Cheng SW. Cryosurgery: a review. *The International journal of angiology.* 2007;161(1):1–6. (In English). DOI: 10.1055/s-0031-1278235

14. Di D. R, He Z. Z, Sun Z. Q, Liu J. A new nano-cryosurgical modality for tumor treatment using biodegradable MgO nanoparticles. *Nanomedicine*. 2012. Vol. 8, № 8 1233–1241. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.02.010
15. Robilotto A. T., Baust J. M., Van Buskirk R. G. et al. Temperature dependent activation of diff erential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2013. Vol. 16, № 1. 41–49. DOI: https://doi.org/10.1038/pcan.2012.48
16. Шафранов В. В., Тен Ю. В., Резницкий В. Г., Циганов Д. И., Кожевников В. А. Комбинированное микроволновое и криовоздействие на биоткани в эксперименте и клинике. *Криобиология.* 1988. № 4. С. 27–32.
17. Bischof J. Nanowarming: A new concept in tissue and organ preservation. *Cryobiology.* 2015. Vol. 71, № 1. 176 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.05.051
18. Guo J. R., Shen H. C., Liu Y. et al. Effect of Acute Normovolemic Hemodilution Combined with Controlled Low Central Venous Pressure on Blood Coagulation Function and Blood Loss in Patients Undergoing Resection of Liver Cancer Operation. *Hepato-gastroenterology*. 2015. Vol. 140, № 62. P. 992–996. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902043/
19. Dronov O. I., Khomenko D. I., Bakunets P. P., Teteryna V. V. Температурні показники після кріовпливу, потенційованого дистильованою водою, на експериментальній моделі печінки свині за умов відсутності спланхнічного кровотоку. *Проблемы криобиологии и криомедицины,* 2017. Т. 27, № 4. С. 348–355. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.04.348
20. Свиридова Т. И., Бруслик С. В., Ветшев П. С. Дистанционная локальная деструкция опухолей печени. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2013. Т. 8, № 4. С. 112–117. URL: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/9ad/magazine_2013_4.pdf
21. Chicheł A., Skowronek J., Kubaszewska M., Kanikowski M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Reports of practical oncology and radiotherapy.* 2007. Vol. 12, № 5. P. 267–275. DOI: https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60065-X
22. Zhu J., Zhang Y., Zhang A. et al. Cryo-thermal therapy elicits potent anti-tumor immunity by inducing extracellular Hsp70-dependent MDSC differentiation *Scientific reports.* 2016. Vol. 6. P. 1–12. DOI: https://doi.org/10.1038/srep27136
23. Самадов В. Х., Кузьменко А. П., Захарычев В. Д. Оценка противоопухолевого эффекта комбинированного применения криоабляции и микроволновой гипертермии в эксперименте. *Проблемы криобиологии.* 2012. Vol. 22, № 3. P. 484–490. URL: http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/52

14. Di DR, He ZZ, Sun ZQ, Liu J. A new nano-cryosurgical modality for tumor treatment using biodegradable MgO nanoparticles. *Nanomedicine*. 2012;8(8):1233–41. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.02.010
15. Robilotto AT, Baust JM, Van Buskirk RG et al. Temperature dependent activation of diff erential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2013;16(1):41–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/pcan.2012.48
16. Shafranov VV, Ten YuV, Reznitsky VG, Tsiganov DI, Kozhevnikov VA. Combined microwave and cryotherapy on biological tissues in experiment and clinic. *Cryobiology*. 1988:4:27–32. (In Russian).
17. Bischof J. Nanowarming: A new concept in tissue and organ preservation. *Cryobiology*. 2015;71(1):176. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.05.051
18. Guo JR, Shen HC, Liu Y et al. Effect of Acute Normovolemic Hemodilution Combined with Controlled Low Central Venous Pressure on Blood Coagulation Function and Blood Loss in Patients Undergoing Resection of Liver Cancer Operation. *Hepato-gastroenterology*. 2015;140(62):992–6. (In English). URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902043/
19. Dronov OI, Khomenko DI, Bakunets PP, Teteryna VV. Temperature Changes During Cryoeffect Potentiated With Distilled Water Assessed in Porcine Liver Model Without Splanchnic Blood Flow. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine.* 2017;27(4):348–55. (In Ukraine). DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.04.348
20. Sviridova TI, Bruslik SV, Vetshev PS. Remote local destruction of liver tumors. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2013;8(4):112–7. (In Russian). URL: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/9ad/magazine_2013_4.pdf
21. Chicheł A, Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Reports of practical oncology and radiotherapy.* 2007;12(5):267–75. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S1507-1367(10)60065-X
22. Zhu J, Zhang Y, Zhang A et al. Cryo-thermal therapy elicits potent anti-tumor immunity by inducing extracellular Hsp70-dependent MDSC differentiation. *Scientific reports*. 2016;6:1–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/srep27136
23. Samadov, VH, Kuzmenko AP, Zaharychev VD. Evaluation of Antitumor Effect of Combined Application of Cryoablation and Microwave Hyperthermia in the Experiment. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2012;22(3):484–90. (In Russian). URL: http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/52
24. Samedov VH, Zakharychev VD, Mosyn OA. Cryosurgery with local microwave hyperthermia in oral cavity cancer treatment. *Clinical Onkology*. 2013;10(2):98–100. (In Russian). URL: https://

24. Самедов В. Х., Захарычев В. Д., Мосин О. А. Криохирургия с локальной СВЧ-гипертермией в лечении больных раком слизистой оболочки полости рта. *Клінічна онкологія.* 2013, Т. 10, № 2. С. 98–100. URL: https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2013/06/244.pdf
25. Szasz A. Hyperthermia, a modality in the wings. *Journal of cancer research and therapeutics.* 2007. Vol. 3, № 1. P. 56–66. DOI: https://doi.org/10.4103/0973-1482.31976
26. Roussakow S. Critical Analysis of Electromagnetic Hyperthermia Randomized Trials: Dubious Effect and Multiple Biases. *Conference Papers in Medicine*. 2013. Article ID 412186. 31 p.
27. Perez C. A., Pajak T., Emami B. et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *American journal of clinical oncology.* 1991. Vol. 14, №. 2. P. 133–141. DOI: https://doi.org/10.1097/00000421-199104000-00008
28. Engin K., Tupchong L., Moylan D. J. et al. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperther-mia treatments per week in patients with superficial tumours. *International journal of hyperthermia.* 1993. Vol. 9, №. 3. P. 327–340. DOI: https://doi.org/10.3109/02656739309005034
29. Vasanthan A., Mitsumori M., Park J. H. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2005. Vol. 61, №. 1. P. 145–153. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.057
30. Niu L., Li J., Zeng J., Zhou L. et al. Comparison of percutaneous cryoablation with microwave ablation in a porcine liver model. *Cryobiology.* 2014. Vol. 68, № 2. P. 194–199. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2014.01.005
31. Молотов А. В., Заболотный Д. И., Лукач Э. В. Комбинированное применение лейкинферона и криоультразвуковой терапии у больных со злокачественными опухолями ЛОР-органов. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней.* 1994. № 4. С. 64–66.
32. Запорожан В. Н., Хаит О. В., Рикберг А. Б., Бакай Є. А. Криоультразвуковая терапия доброкачественных заболеваний шейки матки. *Криобиология и криомедицина*. 1983. Вып. 12. С. 64–69.
33. Мерзликин Н. В., Цхай В. Ф., Бражникова Н. А. Криохирургия опухолей печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2018. Vol. 17, № 2. P. 41–48. DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-41-48
34. Шевченко Ю. Л., Карпов О. Э., Ветшев П. С., Бруслик С. В. Возможности HIFU-технологоии в лечении пациентов с опухолями в многопрофильном стационаре. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2009. www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2013/06/244.pdf
25. Szasz A. Hyperthermia, a modality in the wings. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2007;3(1):56–66. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/0973-1482.31976
26. Roussakow S. Critical Analysis of Electromagnetic Hyperthermia Randomized Trials: Dubious Effect and Multiple Biases. *Conference Papers in Medicine.* 2013;Article ID 412186: 31p. (In English).
27. Perez CA, Pajak T, Emami B et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyper-thermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1991;14(2):133–41. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/00000421-199104000-00008
28. Engin K, Tupchong L, Moylan DJ et al. Randomized trial of one versus two adjuvant hyperther-mia treatments per week in patients with superficial tumours. *International journal of hyperthermia.* 1993;9(3):327–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.3109/02656739309005034
29. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(1):145-53. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.057
30. Niu L, Li J, Zeng J, Zhou L et al. Comparison of percutaneous cryoablation with microwave ablation in a porcine liver model. *Cryobiology*. 2014;68(2):194–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2014.01.005
31. Molotov AV, Zabolotnyy DI, Lukach EV. Combined use of leukinferon and cryo-ultrasound therapy in patients with malignant tumors of the ENT organs. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 1994;4:64–6. (In Russian).
32. Zaporozhan VN, Khait OV, Rikberg AB, Bakay EA. Cryo-ultrasound therapy of benign diseases of the cervix. *Cryobiology and Cryomedicine.* 1983;12:64–9. (In Russian).
33. Merzlikin NV, Tskhai VF, Brazhnikova NA. Cryosurgery of liver tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(2):41–8. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-41-48
34. Shevchenko YuL, Karpov OE, Vetshev PS. Opportunities provided by the hifu-technology for treatment of oncologic patients in a multi-profile hospital. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2009;4(2):3–8. (In Russian). URL: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/f7a/magazine_2009_2.pdf
35. Nazarenko GI, Chen VSH, Dzhan L, Khitrova AN. Ultrasound ablation-HIFU high-tech organ-preserving alternative to surgical treatment of tumors. 2008;87. (In Russian).

Т. 4, № 2. С. 3–8. URL: http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/f7a/magazine_2009_2.pdf
35. Назаренко Г. И., Чен В. Ш., Джан Л., Хитрова А. Н. Ультразвуковая абляция-HIFU высокотехнологичная органосохраняющая альтернатива хирургического лечения опухолей 2008. 87 с.
36. Aus G. Current Status of HIFU and Cryotherapy in Prostate Cancer. *A Review. European Urology.* 2006. Vol. 50, № 5. P. 927–934. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.011
37. Siddiqui K. M., Billia M., Williams A., Alzahrani A., Chin J. L. Comparative Morbidity of Ablative Energy Based Salvage Treatments for Radio-recurrent Prostate Cancer. *Canadian Urological Association journal.* 2015. Vol. 9, № 9–10. P. 325–329. URL: http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.3113
38. Liu J., Deng Z-S. Nano-cryosurgery: advances and challenges. *Journal of nanoscience and nanotechnology.* 2009. Vol. 9, № 8. P. 4521–4542. DOI: https://doi.org/10.1166/jnn.2009.1264
39. Yan J-F., Liu J. Nanocryosurgery and its mechanisms for enhancing freezing effi ciency of tumor tissues. *Nanomedicine*. 2008. Vol. 4, № 1. P. 79–87. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2007.11.002
40. Hou Y., Sun Z., Rao W., Liu J. Nanoparticle-mediated cryosurgery for tumor therapy. *Nanomedicine: NBM.* 2018. Vol. 14. P. 493–506. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.11.018
41. Ye P., Kong Y., Chen Xi., Li W. et al. Fe3O4 nanoparticles and cryoablation enhance ice crystal formation to improve the effi ciency of killing breast cancer cells. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 7. P. 11389–11399. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.13859
42. Yu T. H., Liu J., Zhou Y. X. Selective freezing of target biological tissues after injection of solutions with specifi c thermal properties. *Cryobiology*. 2005. Vol. 50, № 2. P. 174–182. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2005.01.001
43. Sun Z., Yan J., Rao W., Liu J. Particularities of Tissue Types in Treatment Planning of Nano Cryosurgery. *3rd IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems*. 2008. P. 885–889. DOI: https://doi.org/10.1109/NEMS.2008.4484465
44. Miehlke A., Chilla R., Vollrath M. Cryosurgery and laser surgery in the treatment of malignant and benign laryngeal processes. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties.* 1979. Vol. 41, № 5. P. 273–287. DOI: https://doi.org/10.1159/000275446
45. Ierace M. K., Canfield M. S., Peters-Kennedy J., Kane C. W. Combined carbon dioxide laser and cryosurgical ablation of rostral nasal septum squamous cell carcinoma in 10 dogs. *Veterinary dermatology.* 2017. Vol. 28. P. 435–436. DOI: https://doi.org/10.1111/vde.12683
46. Juarranz A., Jaén P., Sanz-Rodríguez F., Cuevas J., González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clinical & translational oncology*. 2008. Vol. 10, № 3. P. 148–154. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-008-0172-2

36. Aus G. Current Status of HIFU and Cryotherapy in Prostate Cancer. A Review. *European Urology*. 2006;50(5):927–34. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.011
37. Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative Morbidity of Ablative Energy Based Salvage Treatments for Radio-recurrent Prostate Cancer. *Canadian Urological Association journal.* 2015;9(9–10):325–9. (In English). URL: http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.3113
38. Liu J, Deng Z-S. Nano-cryosurgery: advances and challenges. *Journal of nanoscience and nanotechnology.* 2009;9(8):4521–42. (In English). DOI: https://doi.org/10.1166/jnn.2009.1264
39. Yan J-F, Liu J. Nanocryosurgery and its mechanisms for enhancing freezing effi ciency of tumor tissues. *Nanomedicine*. 2008;4(1):79–87. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2007.11.002
40. Hou Y, Sun Z, Rao W, Liu J. Nanoparticle-mediated cryosurgery for tumor therapy. *Nanomedicine: NBM.* 2018;14:493–506. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.11.018
41. Ye P, Kong Y, Chen Xi, Li W et al. Fe3O4 nanoparticles and cryoablation enhance ice crystal formation to improve the effi ciency of killing breast cancer cells. *Oncotarget*. 2017;8(7):11389–99. (In English). DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.13859
42. Yu TH, Liu J, Zhou YX. Selective freezing of target biological tissues after injection of solutions with specifi c thermal properties. *Cryobiology*. 2005;50(2):174–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2005.01.001
43. Sun Z, Yan J, Rao W, Liu J. Particularities of Tissue Types in Treatment Planning of Nano Cryosurgery. *3rd IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems.* 2008;885–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1109/NEMS.2008.4484465
44. Miehlke A, Chilla R, Vollrath M. Cryosurgery and laser surgery in the treatment of malignant and benign laryngeal processes. ORL; *journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 1979;41(5):273–87. (In English). DOI: https://doi.org/10.1159/000275446
45. Ierace MK, Canfield MS, Peters-Kennedy J, Kane CW. Combined carbon dioxide laser and cryosurgical ablation of rostral nasal septum squamous cell carcinoma in 10 dogs. *Veterinary dermatology.* 2017;28:435–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/vde.12683
46. Juarranz A, Jaén P, Sanz-Rodríguez F, Cuevas J, González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clinical & translational oncology*. 2008;10(3):148–54. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-008-0172-2
47. Benov L. Photodynamic therapy: current status and future directions. *Medical principles and practice.* 2015;24(l):P. 14–28. (In English). DOI: https://doi.org/10.1159/000362416
48. Heppt MV, Steeb T, Ruzicka T, Berking C. Cryosurgery combined with topical interventiontions for actinic

47. Benov L. Photodynamic therapy: current status and future directions. *Medical principles and practice.* 2015. Vol. 24, Suppl 1. P. 14–28. DOI: https://doi.org/10.1159/000362416
48. Heppt M. V., Steeb T., Ruzicka T., Berking C. Cryosurgery combined with topical interventiontions for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology.* 2019. Vol. 180. P. 740–748. DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.17435
49. Boularda C., Duval Modestea A. B., Boulliea M. C., Marpeaub L., Courvillec P., Joly P. Traitement de la maladie de Paget vulvaire par cryochirurgie et photothérapie dynamique topique Cryosurgery and photodynamic therapy for the treatment of Paget's disease of the vulva: Two cases. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2013. Vol. 140, № 4. P. 282–286. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.01.425
50. Hou Yi., Zhang Pengju., Wang Dawei., Liu Jing. Liquid Metal Hybrid Platform-Mediated Ice-Fire Dual Noninvasive Conformable Melanoma Therapy. *ACS applied materials & interfaces*. 2020. Vol. 12. P. 27984−27993. DOI: https://dx.doi.org/10.1021/acsami.0c06023
51. Лукашова О. П., Міхановський О. А. Морфофункціональний стан клітин карциноми Герена після фракційного рентгенівського опромінення та спільної дії кріо- й радіаційного факторів. *Український радіологічний журнал.* 2007. Т. 15, № 3. С. 344–351.
52. Лукашова О. П., Михановский А. А., Слободянюк О. В. и др. Ультраструктура аденокарциномы эндометрия после криолучевой терапии в сумарных дозах 10, 20 и 30 гр. *Український радіологічний журнал.* 2012. Т. 20, № 1. С. 25−31.
53. Vinnikov V. A.,. Mikhanovskiy A. A,. Maznik N. A. Cytogenetic abnormalities in peripheral lymphocytes of patients with uterine carcinoma treated with radiation therapy: effects of pre-irradiation tumor cryodestruction. *Experimental Oncology*. 2003. Vol. 25, № 4. P. 279–284.
54. Пустынский И. Н., Ткачёв С. И., Таболиновская Т. Д., Алиева С. Б. Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа. *Опухоли головы и шеи.* 2015. Т. 5, № 3. С. 24–30. DOI: https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-3-24-30
55. Пустынский И. Н., Таболиновская Т. Д., Ткачев С. И. и др. Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом. *Сибирский онкологический журнал*. 2017. Т. 16, № 6. С. 67–72. DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-6-67-72
56. Vergnon J. M., Schmitt T., Alamartine E., Barthelemy J. C., Fournel P., Emonot A. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. *Chest*. 1992. Vol. 102. P. 1436–1440. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.102.5.1436
57. Slanina S., Bazhutova G., Pustynskiy I., Lubaev V., Yagubov A. Survival of the cultured human tumor cells exposed to cryo-radiation treatment. *7-th International Conference of Anticancer Research*. 2004;3608.
keratosis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2019;180:740–8 (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.17435
49. Boularda C, Duval Modestea AB, Boulliea MC, Marpeaub L, Courvillec P, Joly P. Traitement de la maladie de Paget vulvaire par cryochirurgie et photothérapie dynamique topique Cryosurgery and photodynamic therapy for the treatment of Paget's disease of the vulva: Two cases. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2013;140(4):282–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.01.425
50. Hou Yi, Zhang Pengju, Wang Dawei, Liu Jing. Liquid Metal Hybrid Platform-Mediated Ice-Fire Dual Noninvasive Conformable Melanoma Therapy. *ACS applied materials & interfaces*. 2020; 12:27984−93. (In English). DOI: https://dx.doi.org/10.1021/acsami.0c06023
51. Lukashova VA, Mikhanovsky AA. Morphofunctional state of Guerin's carcinoma after fractionated X-ray irradiation and joint simultaneous action of cryo- and radiation factors. *Ukrainian journal of radiology.* 2007;15(3):344–51. (In Ukrainian).
52. Lukashova OP, Mikchanovsky OA, Slobodianiuk OV et al. Ultrastructure of endometrium adenocarcinoma after cryoradiation therapy at total doses of 10, 20 and 30 GY. *Ukrainian journal of radiology*. 2012;20(3):25−31. (In Russian).
53. Vinnikov VA,. Mikhanovskiy AA. Maznik NA. Cytogenetic abnormalities in peripheral lymphocytes of patients with uterine carcinoma treated with radiation therapy: effects of pre-irradiation tumor cryodestruction. *Experimental Oncology.* 2003; 25(4):279–84. (In English).
54. Pustynskiy IN, Tkachev SI, Tabolinovskaya TD, Alieva SB. Cryosurgical and cryoradiation treatments in patients with calvarial skin cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2015;5(3):24–30. (In Russian.) DOI: https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-3-24-30
55. Pustynskiy IN, Tabolinovskaya TD, Tkachev SI et. al. Cryo-radiotherapy for local lyadvanced recurrent skin cancer of the face. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(6):67–72. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-6-67-72
56. Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E, Barthelemy JC, Fournel P, Emonot A. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. *Chest*. 1992;102.1436–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.1378/chest.102.5.1436
57. Slanina S, Bazhutova G, Pustynskiy I, Lubaev V, Yagubov A. Survival of the cultured human tumor cells exposed to cryo-radiation treatment. *7-th International Conference of Anticancer Research*. 2004;3608. (In English).
58. Nilsson E, Von Euler H, Berendson J. et al. Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry*. 2000;51(1):1–11. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0302-4598(99)00073-2
59. Fosh BG, Finch JG, Lea M et al. Use of electrolysis as an adjunct to liver resection. *British Journal of Surgery*. 2002;89(8):999–1002. (In English). DOI: https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02134.x

58. Nilsson E., Von Euler H., Berendson J. et al. Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry.* 2000.Vol.51,№1.P.1–11.DOI:https://doi.org/10.1016/S0302-4598(99)00073-2
59. Fosh, B. G., Finch J. G., Lea M. et al. Use of electrolysis as an adjunct to liver resection. *British Journal of Surgery.* 2002. Vol. 89, № 8. P. 999–1002. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02134.x
60. Lugnani F., Zanconati F., Marcuzzo T. et al. A Vivens Ex Vivo Study on the Synergistic Effect of Electrolysis and Freezing on the Cell Nucleus. *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10, № 12. P. 1–16. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145133
61. Lugnani F., Macchioro M., Rubinsky B. Cryoelectrolysis – electrolytic processes in a frozen physiological saline medium. *Peer J.* 2017. P. 1–18. DOI: https://doi.org/10.7717/peerj.2810
62. Mucciardi G., Magno C., Inferrera A., Lugnani F. Cryosurgery and Irreversible Electroporation: The State of the Art, Advantages, and Limitations. *Handbook of Electroporation. Springer. Cham.* 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-26779-1_110-1
63. Weaver J. C., Chizmadzhev J. A. Theory of electroporation: a review. *Bioelectrochem Bioenergy*. 1996. Vol. 41, № 2. P. 135–160. DOI: https://doi.org/10.1016/S0302-4598(96)05062-3
64. Edd J. F., Horowits L., Davalos R. V., Mir L. M., Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE transactions on bio-medical engineering.* 2006. Vol. 53, № 7. P. 1409–1415. DOI: https://doi.org/10.1109/TBME.2006.873745

60. Lugnani F, Zanconati F, Marcuzzo T et al. A Vivens Ex Vivo Study on the Synergistic Effect of Electrolysis and Freezing on the Cell Nucleus. *PLoS ONE*. 2015;10(12):1–16. (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145133
61. Lugnani F, Macchioro M, Rubinsky B. Cryoelectrolysis – electrolytic processes in a frozen physiological saline medium. *Peer J*. 2017;1–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.7717/peerj.2810
62. Mucciardi G, Magno C, Inferrera A, Lugnani F. Cryosurgery and Irreversible Electroporation: The State of the Art, Advantages, and Limitations. *Handbook of Electroporation. Springer. Cham*. 2016. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-26779-1_110-1
63. Weaver JC, Chizmadzhev JA Theory of electroporation: a review. *Bioelectrochem Bioenergy*. 1996; 41(2): 135–160. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0302-4598(96)05062-3
64. Edd JF, Horowits L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE transactions on bio-medical engineering.* 2006;53(7):1409–15. (In English). DOI: https://doi.org/10.1109/TBME.2006.873745

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження впливу низьких температур на біологічні тканини та оптимізація параметрів кріохірургічного методу для досягнення максимального деструктивного ефекту в органі-мішені.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Further studying the effect of low temperatures on biological tissues and optimizing the parameters of the cryosurgical method to achieve the maximum destructive effect in the target organ are promising.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, act. Head of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;

e-mail: n.chizh@ukr.net
моб.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: *розробка концепції статті, підбір літературних джерел, обробка, аналіз інформації, написання тексту статті.*

Бєлочкіна Ірина Владиславівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net
моб.: +38 (097) 252-55-12

Внесок автора*: написання тексту статті, підготовка статті до друку.*

Гладких Федір Володимирович – молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, 61024, Україна;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: *ідея, літературний пошук, допомога у підготовці статті до друку.*

e-mail: n.chizh@ukr.net
ph: +38 (097) 361-68-61

Author contributions: *study concept development, processing and analyzing information, literature sourcing, writing the article.*

Belochkina Iryna Vladyslavivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Senior Researcher of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: ibelochkina@ukr.net
ph: +38 (097) 252-55-12

Author contributions: *writing the article, preparing the article for printing.*

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Junior Research fellow of Radiation Pathology and Palliative Medicine Group of Radiology Department of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, 61024 Ukraine;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
ph: +38 (099) 782-78-72

Author contributions: *idea, literture sourcing, preparing the article for printing.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.150-158
УДК: 616-006. 615.849.1

Синдром множинної ендокринної неоплазії

Красносельський М. В., ORCID: 0000-0001-5329-5533, e-mail: medrad20@ukr.net
Свинаренко А. В., ORCID: 0000-0001-8854-8561, e-mail: asvynarenko@ukr.net
Підченко Н. С., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua
Сімбірьова А. С., ORCID: 0000-0003-1456-3392, e-mail: vanuta.nesterenko@ukr.net
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Multiple endocrine neoplasia syndrome

Krasnoselskyi M. V., ORCID: 0000-0001-5329-5533, e-mail: medrad20@ukr.net
Svynarenko A. V., ORCID: 0000-0001-8854-8561, e-mail: asvynarenko@ukr.net
Pidchenko N. S., ORCID: 0000-0002-4751-3650, e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua
Simbirova A. S., ORCID: 0000-0003-1456-3392, e-mail: vanuta.nesterenko@ukr.net
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:
нейроендокринна пухлина, інсулінома, гіпоглікемія, поєднанно-променева терапія.

Для цитування:
Красносельський М. В., Свинаренко А. В., Підченко Н. С., Сімбірьова А. С. Синдром множинної ендокринної неоплазії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 2. С. 150–158. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.150-158

Для кореспонденції:
Підченко Наталія Сергіївна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології групи ядерної медицини;
вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024,
e-mail: anuta.nesterenko@gmail.com

© *Красносельський М. В., Свинаренко А. В., Підченко Н. С., Сімбірьова А. С., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Множинна ендокринна неоплазія 1 типу – рідкісне спадкове захворювання, що поєднує гетерогенні аутосомно-спадкові порушення, основу патогенезу якого складають гіперплазія або пухлинна трансформація кількох нейроендокринних залоз. При цій патології протоколи лікування недосконалі, використовується хірургічне лікування, супресивна або замісна терапія, променева та хіміотерапія.

Показаний успішний досвід поєднано-променевого лікування множинної інсуліноми підшлункової залози як основного клінічного прояву синдрому множинної ендокринної неоплазії. Комбінація внутрішньо-тканинної брахітерапії та мегавольтної дистанційної терапії в СОД, ізоефективній 50 Гр дозволила досягти надійного контролю нападів гіпоглікемії протягом двох років спостереження.

Мета роботи – ознайомлення медичної спільноти з успішним досвідом поєднано-променевого лікування множинної інсуліноми підшлункової залози як основного клінічного прояву синдрому множинної ендокринної неоплазії.

Матеріали та методи. Клінічний випадок пацієнтки Л., 30 років, яка отримувала поєднано-променеве лікування з приводу клінічно значущих проявів гормонально-активної множинної інсуліноми підшлункової залози у відділенні радіологічної онкології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Результати та їх обговорення. У травні 2019 р. на апараті MULTISOURCE проведена паліативна контактна брахітерапія. СОД на осередки в підшлунковій залозі РОД 3 Гр 5 разів на тиждень, СОД 18 Гр. Після закінчення брахітерапії куповані напади гіпоглікемії. У березні 2020 р. проведена дистанційна променева терапія на лінійному прискорювачі CLINAC-600C (6MeV) у режимі класичного фракціонування (РОД 1,8 Гр 5 разів на тиждень), СОД на весь обсяг підшлункової залози 30,6 Гр. У травні 2021 р. на КТ у підшлунковій залозі стабілізація процесу, проте у зв'язку з поновленням нападів гіпоглікемії і появою дисгормональної остеопатії проведено курс дистанційної променевої терапії на всю підшлункову залозу, РОД 1,8 Гр, СОД 20 Гр одночасно з введенням бісфосфонатів.

Висновки. Таким чином, у пацієнтки з синдромом множинної неоплазії I типу, нейроендокринною пухлиною підшлункової залози G1 T3N0M0 ст. IIB за допомогою багатоетапної поєднано-променевої терапії протягом двох років вдається досягти стабілізації процесу і надійного контролю

нападів гіпоглікемії, що свідчить про ефективність даного методу в якості альтернативи хірургії в нерезектабельних випадках.

Keywords:
neuroendocrine tumor, insulinoma, hypoglycemia, radiation therapy.

For citation:
Krasnoselskyi MV, Svynarenko AV, Pidchenko NS, Simbirova AS. Multiple endocrine neoplasia syndrome. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(2):150–158. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.150-158

For correspondence:
Pidchenko Nataliia Serhiivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», groups Radiology and Nuclear Medicine;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024,
e-mail: anuta.nesterenko@gmail.com

© Krasnoselskyi M. V., Svynarenko A. V., Pidchenko N. S., Simbirova A. S., 2021

ABSTRACT

Background. Multiple endocrine neoplasia type 1 is a rare inherited disease that combines heterogeneous autosomal inherited disorders, the pathogenesis of which is based on hyperplasia or tumor transformation of several neuroendocrine glands. In this pathology, treatment protocols are insufficient. Surgical treatment, suppressive or replacement therapy, radiation and chemotherapy are mainly used.

We presented a successful experience of combined radiotherapy of multiple pancreatic insulinoma as the main clinical manifestation of the syndrome of multiple endocrine neoplasia. The combination of intra-tissue brachytherapy and megavolt remote therapy in TFD, isoeffective 50 Gy, allowed to achieve reliable control of hypoglycemic attacks within 2 years of follow-up.

Purpose – to acquaint the medical community with successful experience of combined radiation treatment of multiple pancreatic insulinoma as a main clinical manifestation of the multiple endocrine neoplasia syndrome.

Materials and Methods. Clinical case of patient L., 30 years old, who received combined radiation therapy for clinically significant manifestations of hormonally active multiple insulinoma of the pancreas in the Department of Radiological Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Results. In May 2019, palliative contact brachytherapy was performed on the MULTISOURCE device. Total focal dose (TFD) for cells in the pancreas GENUS 3 Gy 5 times a week, TFD 18 Gy. At the end of brachytherapy, attacks of hypoclycemia were stopped. In March 2020, remote radiation therapy was performed on a linear accelerator CLINAC-600C (6MeV) in the mode of classical fractionation (single focal dose (SFD) 1.8 Gy 5 times a week), TFD for the entire volume of the pancreas 30.6 Gy. In May 2021, CT scan showed that the process in the pancreas was stabilized, but in connection with the resumption of hypoglycemia and the emergence of dyshormonal osteopathy, a course of remote radiation therapy for the entire pancreas, SFD 1.8 Gy, TFD 20 Gy simultaneously with the introduction of bisphosphonates.

Conclusions. Our patient demonstrates type I syndrome of multiple neoplasms, neuroendocrine tumor of pancreas G1 T3N0M0 IIB stage. Due to multi-stage combined radiation therapy for 2 years it is possible to achieve stabilization of the process and reliable control of hypoglycemic attacks, which indicates the effectiveness of this method as an alternative to surgery in unresectable cases.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
22.04.2021	25.05.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю». Номер державної реєстрації 0119U102523, шифр НДР НАМН 03.20, термін виконання: 01.2020–12.2022 рр., прикладна, керівник – доктор медичних наук, професор Красносельський М.В.

Connection with scientific programs, plans and topics

The work was performed within the planned research work of the State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" "Development of new personalized technologies for complex treatment of patients with papillary thyroid cancer with insulin resistance", state registration number 0119U102523, NDR NAMS code 03.20, lead time: 01.2020–12.2022. Implementer: Krasnoselsky M.V.

ВСТУП

Множинна ендокринна неоплазія (МЕН) 1 типу (синдром Вермера) – рідкісне спадкове захворювання, що поєднує гетерогенні аутосомно-спадкові захворювання, основу патогенезу якого складають гіперплазія (дифузна чи вузлова) або пухлинна трансформація кількох нейроендокринних залоз. МЕН 1 виникає внаслідок мутації 11-ї хромосоми в перицентричній ділянці (11q13), яка потім успадковується за аутосомно-домінантним типом [1]. Сімейний анамнез на 50% збільшує ймовірність успадкувати дефектний ген [2]. МЕН 1 уражує всі вікові групи віком від 8 до 81 року, і в понад 95% випадків клінічні прояви захворювання розвиваються у пацієнтів до п'ятидесяти років [5]. Частота МЕН 1 становить 3–5 осіб на 100000 на рік [6]. МЕН 1 спричиняє розвиток пухлин у залозах внутрішньої секреції та інших частинах тіла.

Зазначений синдром відзначається варіабельністю поєднання (комбінацією) пухлин або гіперплазій двох і більше ендокринних залоз, які розвиваються синхронно або послідовно: гіперплазії та/або пухлини гіпофіза, паращитоподібної залози, підшлункової залози, аденоми або гіперплазії надниркових залоз, шлунково-кишкового тракту [3]. Загалом описані понад 20 різних комбінацій ендокринних і метаболічних порушень у межах синдрому [4]. Хоча більшість цих пухлин не є злоякісними, вони можуть проявляти надмірну активність, продукуючи занадто багато гормонів. У деяких випадках велика пухлина може призвести до зниження активності залози або її нездатності виробляти достатню кількість гормону [7].

Різні види множинної неоплазії припускають свій підхід до терапії з урахуванням різних індивідуальних особливостей. У більшості випадків для лікування МЕН показано хірургічне втручання з післяопераційною хіміотерапією при злоякісному характері новоутворень. В якості альтернативного (якщо пухлина неоперабельна) або додаткового лікування множинної ендокринної неоплазії призначається променева або медикаментозна терапія. У разі видалення залоз (часткового або повного) передбачається обов'язкова замісна терапія, або аутологічна трансплантація тканин для забезпечення нормального вироблення гормонів, необхідних для життєдіяльності людини.

В останніх настановах із клінічної практики МЕН 1, опублікованих у 2012 р., рекомендується інтенсивне спостереження за пацієнтами з МЕН 1 та безсимптомними носіями, починаючи з 5-річного віку, з огляду на припущення, що раннє виявлення та лікування новоутворень, пов'язаних із МЕН 1, можуть знизити розвиток ускладнень і смертність [8].

Мета роботи – ознайомлення медичної спільноти успішним досвідом поєднано-променевого лікування множинної інсуліноми підшлункової залози як основного клінічного прояву синдрому множинної ендокринної неоплазії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подаємо клінічний випадок синдрому множинної ендокринної неоплазії 1 типу, особливостями якого є

INTRODUCTION

Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 (Vermeer syndrome) is a rare inherited disease that combines heterogeneous autosomal inherited diseases, the pathogenesis of which is based on hyperplasia (diffuse or nodular) or tumor transformation of several neuroendocrine glands. MEN 1 occurs due to a mutation of chromosome 11 in the pericentric region (11q13), which is then inherited by autosomal dominant type [1]. Family history increases the probability of inheriting a defective gene by 50% [2]. MEN 1 affects all age groups from 8 to 81 years, and in more than 95% of cases, clinical manifestations of the disease develop in patients under fifty years [5]. The frequency of MEN 1 is 3–5 people per 100,000 per year [6]. MEN 1 causes the development of tumors in the endocrine glands and other parts of the body.

This syndrome is characterized by variability of combi-nations of tumors or hyperplasia of two or more endocrine glands, which develop synchronously or sequentially: hyperplasia and / or tumors of the pituitary gland, parathyroid gland, pancreas, adenoma or hyperplasia of the adrenal glands, gastrointestinal tract. In total, more than 20 different combinations of endocrine and metabolic disorders within the syndrome have been described [4]. Although most of these tumors are not malignant, they can be overactive, producing excessive amounts of hormones.

In some cases, a large tumor can reduce the activity of the gland or its inability to produce enough hormone [7]. Different types of multiple neoplasia lead their approach to therapy in the defeat of different individual characteristics. In most cases, surgery with postoperative chemotherapy for malignant neoplasms is indicated for the treatment of MEN. Depending on the quality of alternative (if the tumor is inoperable) or additional treatment of multiple endocrine neoplasia, a change or drug therapy is prescribed. When the gland is removed (partial or complete), the duty of replacement therapy or autologous tissue transfer is offered to ensure the normal production of hormones necessary for the patient.

The latest MEN 1 clinical practice guidelines, published in 2012, recommend intensive monitoring of patients with MEN1 and asymptomatic carriers from the age of 5, given the assumption that early detection and treatment of MEN 1, can reduce the development of complications and mortality [8].

Purpose – to acquaint the medical community with successful experience of combined radiation treatment of multiple pancreatic insulinoma as a main clinical manifestation of the multiple endocrine neoplasia syndrome.

MATERIALS AND METHODS

We present a clinical case of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome, the features of which are the

застосування в лікуванні паліативної брахітерапії та дистанційної променевої терапії.

Клінічний випадок

Пацієнтка Л., 30 років, потрапила до лікарні Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» у 2019 р. зі скаргами на напади, що супроводжувалися судомами та втратою свідомості, підвищеною пітливістю, почуттям страху. Пацієнтка повідомила про гіпоглікемію (цукор крові – до 1,6 ммоль/л), що виникала як під час фізичного навантаження, так і в спокої. Напади погано купірувалися в/в введенням 40% глюкози (до 5–6 разів на добу).

З анамнезу відомо, що хвора страждає на вроджену глаукому та вторинну катаракту обох очей (неодноразово проводилося оперативне лікування). Пацієнтка є інвалідом 1 групи за зором. При народженні пацієнтка мала розщеплення твердого та м'якого піднебіння й у віці 5 років їй була виконана уранопластика. Хвора страждала на ліквoрну кісту спинного мозку D7-D10 та зазнала оперативного лікування в 13 років.

Починаючи з 2016 р. пацієнтка скаржилася на судомні напади без втрати свідомості, упродовж останнього року відбулося погіршення самопочуття – почастішали судомні напади та додалася втрата свідомості до кількох разів на добу.

У 2017 р. в ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» був поставлений діагноз: симптоматична епілепсія з частими поліморфними епілептичними нападами (складними та простими парціальними генералізованими тонікоклонічними нападами) на тлі резидуально-органічної патології, астенічний синдром. Під час обстеження виявлено мікроаденому гіпофіза. Протисудомна терапія (депакін, епілептал) не мала належного ефекту.

27.08.2018 р. проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, яка виявила ознаки мікроаденоми гіпофіза та компактну остеому великого крила клиноподібної кістки праворуч.

Хвора неодноразово лікувалася за місцем проживання, отримувала консультації в КДЦ «Телемедичні системи».

Починаючи з січня 2019 р. стан пацієнтки погіршився через почастішання описаних раніше нападів до 5–6 разів на добу. У лютому 2019 р. хвора Л. була госпіталізована до ХОКБ № 1, де в процесі обстеження виявлено зниження рівня цукру крові до 1,2–1,3 ммоль/л.

Пацієнтку перевели до ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» для подальшого дообстеження та можливого лікування. Під час дообстеження за даними комп'ютерної томографії (КТ) було запідозрено МЕН синдром з наявністю інсуліноми. Водночас була виявлена гіперінсулінемія – 53,3 пг/мл (норма до 29,1).

За погодженням з адміністрацією хвору перевели до ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» для дообстеження та лікування спеціальними методами.

use in the treatment of palliative brachytherapy and remote radiation therapy.

Case report

30-years-old patient L. was admitted to the hospital of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» from 2019 with complaints of seizures, accompanied by convulsions and loss of consciousness, increased sweating, fear. The patient reported hypoglycemia (blood sugar – up to 1.6 mmol/l), which occurred both during exercise and at rest. Seizures were poorly controlled by intravenous administration of 40% glucose (up to 5–6 times a day).

It is known that the patient suffers from congenital glaucoma and secondary cataract of both eyes (surgical treatment was performed repeatedly). The patient is visually impaired in group 1. At birth, patient L. had a split of the hard and soft palate and at the age of 5 she underwent uranoplasty. The patient suffered from cerebrospinal fluid cyst D7-D10 and underwent surgery at 13 years.

Since 2016, the patient has complained of seizures without loss of consciousness, over the last year there has been a deterioration in health – more frequent seizures and loss of consciousness occured several times a day.

In 2017, in the SO "Institute of Neurology, Psychiatry and Addiction of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" she was diagnosed with symptomatic epilepsy with frequent polymorphic epileptic seizures (complex and simple partial generalized tonic-clonic seizures) on the background of residual organic pathology, asthenic syndrome. Examination revealed pituitary microadenoma. Anticonvulsant therapy (depaquin, epileptal) did not have the desired effect.

27.08.2018, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed, which revealed signs of pituitary microadenoma and compact osteoma of the right wing of the wedge-shaped bone on the right.

The patient was repeatedly treated at the place of residence, received consultations at the CDC "Telemedicine Systems".

Starting from January 2019, the patient's condition deteriorated due to the increase in previously described attacks to 5-6 times a day. In February 2019, patient L. was hospitalized in Kharkiv regional hospital № 1, where the examination revealed a decrease in blood sugar to 1.2–1.3 mmol / l.

The patient was transferred to the SO "Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" for further examination and possible treatment. MEN syndrome with insulinoma suspected during the computed tomography (CT) scan. Hyperinsulinemia was detected once – 53.3 pg/ml (normal to 29.1).

In agreement with the administration, the patient was transferred to the SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine" for additional examination and treatment by special methods.

04.03.2019 р. проведена мультидетекторна КТ черевної порожнини та заочеревинного простору, яка виявила КТ-ознаки множинних гіперваскулярних утворень підшлункової залози: на тілі, хвості, перешийку, голівці/гачкоподібному відростку видно гіперваскулярні утворення (приблизно 6 з максимальними розмірами на межі тіла хвоста 13х12 мм). Також виявлено гіперваскулярне утворення в латеральній ніжці лівої надниркової залози розмірами 8 х 4 мм (рис. 1).

On March 4, 2019, a multidetector CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space was performed, which revealed CT signs of multiple hypervascular formations of the pancreas: hypervascular formations are visible on the body, tail, isthmus, head / hooked process x 12 mm). Hypervascular formation in the lateral leg of the left adrenal gland measuring 8 x 4 mm was also detected (Fig. 1).

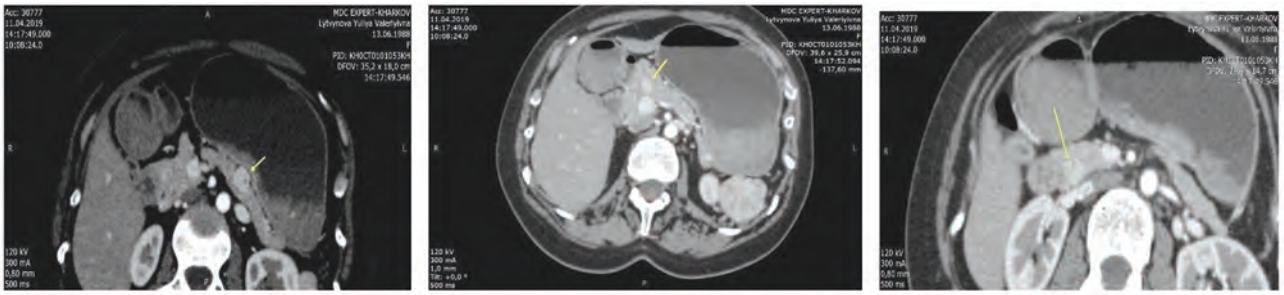


Рис. 1. Мультидетекторна КТ черевної порожнини та заочеревинного простору
Fig. 1. Multidetector CT of the abdominal cavity and retroperitoneal space

Під час контрольної КТ від 11.04.2019 р. – пухлина тіла підшлункової залози 36 х 68 мм з інвазією черевного стовбура, селезінкової та печінкових артерій, більш малі вогнища в тілі та хвості залози.

Control CT from 11.04.2019 displayed the tumor of the pancreas body 36 x 68 mm with invasion of the abdominal trunk, splenic and hepatic arteries, smaller foci in the body and tail of the gland.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

15.05.2019 р. виконана остеосцинтиграфія кісток, яка не виявила ознак ураження кісткової системи.

Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози. Виявлено ознаки аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), колоїдні кісти щитоподібної залози.

У загальному аналізі крові та сечі відхилень не виявлено.

Біохімічний аналіз крові був у межах норми, рівень загального білка склав 72,1, сечовини – 4,14, креатиніну – 87,1, загального білірубіну – 15,7, АЛТ – 28,6, АСТ – 26,1, однак відмічалось зниження рівня цукру – 3,8.

Для диференційної діагностики МЕН1 виконані гормональні дослідження.

Нормальні показники пролактину – 326,2 мкМОд/мл (102–496), тиреотропного гормону (ТТГ) – 3,71 мкМОд/мл (0,4–3,6), тироксину (Т4) – 12,09 (9,0–21,03), кальцитоніну – 0,809 пг/мл (до 6,40), проте спостерігалось підвищення рівня соматотропного гормону (СТГ) – 12,7 мМО/л (до 8), адренокортикотропного гормону (АКТГ) – 80,78 пмоль/л (7,2–63,3).

За лабораторними даними показник цукру крові у динаміці – 3,21; 4,2; 4,4; 1,3; 3,2; 1,6; 2,2 ммоль/л (4,11–5,89); інші показники у межах допустимих значень: рівень інсуліну – 10,84 мкМОд/мл (2,6–24,9); С-пептиду – 1,54 нг/мл (0,69–2,45); індекс Хома – 1,55 (2,77); ІФР – 154 мкг/л (115–340); кортизол – 1,87 нмоль/л (до 21,6); хромогранін А – 85 нг/мл (27–94). Чутливість – 83 %; специфічність – 96 %.

Показники електролітів крові без значних змін: натрій – 140 ммоль/л (136–145); хлор крові – 102 ммоль/л (95–115); калій – 3,9 ммоль/л (3,5–5,1);

RESULTS AND DISCUSSION

On May 15, 2019, osteoscintigraphy of the bones was performed, which showed no signs of damage to the skeletal system.

An ultrasound examination (US) of the thyroid gland was performed signs of autoimmune thyroiditis (AIT), and colloid cysts of the thyroid gland.

In the clinical blood and urine analyses deviations are not specified.

Biochemical analysis of blood was within normal limits, the level of total protein was 72.1, urea – 4.14, creatinine – 87.1, total bilirubin – 15.7, ALT – 28.6, AST – 26.1, but there was a decrease sugar level – 3.8. Hormonal studies were performed for the differential diagnosis of MEN1.

Normal values of prolactin – 326.2 μmod/ml (102-496), thyroid-stimulating hormone (TSH) – 3.71 μmod/ml (0.4–3.6), thyroxine (T4) – 12.09 – 21.03), calcitonin – 0.809 pg/ml (up to 6.40) were found, but there was an increase in the level of somatotropic hormone (STG) – 12.7 mIU / l (up to 8), adrenocorticotropic hormone (ACTH) –80.78 pmol/l (7.2–63.3).

According to laboratory data, the blood sugar index in the dynamics – 3.21; 4.2; 4.4; 1.3; 3.2; 1.6; 2.2 mmol/l (4.11–5.89); other indicators within the permissible values: insulin level – 10.84 μMod/ml (2.6–24.9); C-peptide – 1.54 ng/ml (0.69-2.45); Homa index – 1.55 (2.77); IGF – 154 μg/l (115–340); cortisol – 1.87 nmol/l (up to 21.6); chromogranin A – 85 ng/ml (27–94). Sensitivity – 83%; specificity – 96%.

Indicators of blood electrolytes without significant changes: sodium – 140 mmol/l (136–145); blood chlorine – 102 mmol/l (95–115); potassium – 3.9 mmol/l (3.5–5.1);

іони кальцію – 1.25 ммоль/л (1,12–1.32); магній – 0,75 ммоль/л (0,66–1,07).

На підставі діагностичних даних встановлено клінічний діагноз: синдром множинної неоплазії 1 типу (множинна неоплазія підшлункової залози без доведеної гормональної активності, гормонально-неактивна аденома гіпофіза, аденома лівої надниркової залози гормонально-неактивна), вторинний дефіцит глюкокортикоїдів. AIT, змішана форма, субклінічний гіпотиреоз (на тлі психотропних препаратів). Вроджена катаракта і глаукома обох очей. Остеома великого крила клиноподібної кістки праворуч.

Призначене лікування дексаметазоном (в/м 8 мг/добу). На тлі проведеного лікування відмічено нормалізацію рівня цукру крові до 4,2–5,7 ммоль/л та АКТГ – 2,5 пмоль/л (7,2–63,3). Інші лабораторні показники, такі як інсулін – 7,52 мкМЕ/мл (2,6–24,9); С-пептид – 0,94 нг/мл (0,69–2,45) залишалися без змін.

Для уточнення діагнозу консиліум прийняв рішення щодо проведення відкритої трепанобіопсії утворення підшлункової залози з подальшим імуногістохімічним дослідженням.

23.05.2019 р. проведена лапаротомія: ревізія підшлункової залози – в усіх сегментах підшлункової залози визначалися пухлиноподібні утворення, різні за консистенцією – від м'якоеластичних до щільноеластичних (не менше ніж 6, розмір – від 1 до 2 см).

На підставі анамнезу пацієнтки, даних КТ і відкритої ревізії процес остаточно визнано як нерезектабельний. Проведена інцизійна біопсія пухлини тіла підшлункової залози.

Морфологічна картина та результати ІГХ дослідження відповідають високодиференційованій нейроендокринній пухлині – NET G1 (ICD-O код 8240/3).

Результати імуногістохімічного (ІГХ) дослідження клітин пухлини виявили позитивними такі маркери: цитокератин загальний, CD56, хромагранін А, синаптофізин.

Кількість мітотичних фігур у тканині пухлини на 2,0 мм^2; проліферативний індекс пухлини під час дослідження на маркер Ki 67 склав менше, ніж в 1 % клітин пухлини.

Пухлина обмежена сполучнотканинною капсулою, цілісність якої подекуди порушена. Пухлина наявна в маркірованому краї резекції (R1).

Вірогідних ознак лімфоваскулярної та периневральної інвазії в межах матеріалу не виявлено.

Для проведення брахітерапії пухлини підшлункової залози підведені інтрад'юсери в сальникову сумку зі встановленням під задню стінку шлунка захисної ПВХ плівки.

Кінцевий клінічний діагноз

Синдром множинної неоплазії 1 типу (нейроендокринна пухлина підшлункової залози G1, pT3N0M0 без уточнювальної гормональної активності (клінічна інсулінома) стадія II B, II клінічна група; гормононеактивна аденома гіпофіза, аденома лівої надниркової залози гормононеактивна) AIT, змішана форма, субклінічний гіпотиреоз (на тлі приймання

calcium ions – 1.25 mmol/l (1.12–1.32); magnesium – 0.75 mmol/l (0.66–1.07).

Based on the diagnostic data, a clinical diagnosis was established: multiple neoplasia syndrome type 1 (multiple neoplasia of the pancreas without proven hormonal activity, hormonally inactive pituitary adenoma, left adrenal gland adenoma hormonally inactive), secondary glucocorticoid deficiency. AIT, mixed form, subclinical hypothyroidism (against the background of psychotropic drugs). Congenital cataract and glaucoma of both eyes. Osteoma of the large wing of the cuneiform bone on the right.

Patient was prescribed with dexamethasone (i/m 8 mg/day). The blood level of glucose was normalized to 4.2–5.7 mmol/l and ACTH – 2.5 pmol/l (7.2–63.3). Other laboratory parameters, such as insulin – 7.52 μIU/ml (2.6–24.9); C-peptide – 0.94 ng/ml (0.69–2.45) remained unchanged.

To clarify the diagnosis, the clinical council decided to conduct an open trepan biopsy of the pancreas with subsequent immunohistochemical examination.

On May 23, 2019, a laparotomy was performed: revision of the pancreas revealed that in all segments of the pancreas, tumor-like formations of different consistency from soft-elastic to dense-elastic (not less than 6, size – from 1 to 2 cm) were determined.

Based on the patient's anamnesis, CT data and open audit, the process was finally recognized as unresectable. An incisional biopsy of a tumor of the body of the pancreas was performed.

The morphological picture and results of the IHC study correspond to a highly differentiated neuroendocrine tumor – NET G1 (ICD-O code 8240/3).

The results of immunohistochemical (IHC) examination of tumor cells revealed the following positive markers: cytokeratin total, CD56, chromagranin A, synaptophysin.

The number of mitotic figures in tumor tissue per 2.0 mm^2; the proliferative index of the tumor in the study on the marker Ki 67 was less than 1% of tumor cells.

The tumor is limited by a connective tissue capsule, the integrity of which is sometimes violated. The tumor is present in the marked edge of the resection (R1).

Probable signs of lymphovascular and perineural invasion within the material were not recognized.

For brachytherapy of a tumor of a pancreas intraducers are brought in an epiploon bag with installation under a back wall of a stomach of a protective PVC membrane.

The final clinical diagnosis

Syndrome of multiple neoplasia type 1 (neuroendocrine tumor of the pancreas G1, pT3N0M0 without specific hormonal activity (clinical insulinoma) stage II B, clinical group II; psychotropic drugs). Osteoma of the large wing of the cuneiform bone on the right. Congenital cataract and glaucoma of both eyes. Multiple stigmas of dysembryogenesis.

психотропних препаратів). Остеома великого крила клиноподібної кістки праворуч. Вроджена катаракта і глаукома обох очей. Множинні стигми дизембріогенезу.

У травні 2019 р. на апараті MULTISOURSCE проведена паліативна контактна брахітерапія за допомогою чотирьох аплікаторів, встановлених інтраопераційно. СОД на осередки у підшлунковій залозі 18 Гр (РОД 3 Гр 5 разів на тиждень). Променевих реакцій не відзначалось. На 4 курсі спостерігалася клінічна позитивна динаміка у вигляді відсутності гіпоглікемічних станів, судомного синдрому. На 5-ту добу після закінчення брахітерапії – відміна глюкокортикоїдного супроводу. Зазначений стабільний рівень глікемії (4,8–5,4 ммоль/л) в межах референтних значень.

Під час контрольного обстеження мали нормальні показники глюкози крові – 5,33 ммоль/л; інсуліну – 14,06 мкМОд/мл (2,6–24,9); С-пептиду – 2,13 нг/мл (0,69–2,45); ІФР – 152 мкг/л (115–340), проте відзначалось незначне підвищення рівня хромограніну А – 115 нг/мл (27–94) та індексу Хома – 3,33 (2,77).

З січня 2020 р. напади відновилися.

У лютому 2020 р. проведена КТ: в голівці, тілі та хвості підшлункової залози зберігаються множинні вогнища в колишній кількості та розмірах (макс. 13 х 10 мм), з накопиченням контрасту в артеріальну фазу та вимиванням у венозну кров. Клінічно – відновлення нападів гіпоглікемії.

У березні 2020 р. з урахуванням попередньої брахітерапії проведено дистанційну променеву терапію на лінійному прискорювачі CLINAC-600C (6meV) в режимі класичного фракціонування (РОД 1,8 Гр 5 разів на тиждень), СОД на всю підшлункову залозу 30,6 Гр. Опромінення проводилося з п’яти полів, максимальна доза на підшлункову залозу складала 108% від запланованої, мінімальна 95%. У зону опромінення входили такі органи ризику, як ліва частка печінки, яка отримала не більш ніж 40 % дози, та кишечник, який отримав максимум 70%, що є допустимим рівнем (рис. 2). Побічних ефектів не відмічалось. Клінічно – зменшення частоти приступів гіпоглікемії (рис. 2).

In May 2019, palliative contact brachytherapy was performed on the MULTISOURSCE device with the help of 4 applicators installed intraoperatively. TFD on cells in the pancreas 18 Gy (SFD 3 Gy 5 times a week). No radiation reactions were observed. In the 4th year there was a clinical positive dynamics in the form of the absence of hypoglycemic states, convulsive syndrome. On the 5th day after the end of brachytherapy – cancellation of glucocorticoid support. A stable glycemic level (4.8–5.4 mmol/l) was indicated within the reference values.

The control examination revealed normal blood glucose levels – 5.33 mmol l; insulin – 14.06 μMod/ml (2.6–24.9); C-peptide – 2.13 ng/ml (0.69–2.45); IGF – 152 μg/l (115–340), however, there was a slight increase in the level of chromogranin A – 115 ng/ml (27–94) and t he Homa index – 3.33 (2.77).

From January 2020, the seizures resumed.

In February 2020, CT of the head, body and tail of the pancreas showed that multiple foci remained in the same number and size (max. 13 x 10 mm), with the accumulation of contrast in the arterial phase and leaching into the venous blood. Clinically – the recovery of hypoglycemia.

In March 2020, taking into account the previous brachytherapy, remote radiation therapy was performed on a linear accelerator CLINAC-600C (6meV) in the mode of classical fractionation (SFD 1.8 Gy 5 times a week), TFD for the entire pancreas 30.6 Gy. Irradiation was performed from five fields, the maximum dose for the pancreas was 108% of the planned, the minimum 95%. The irradiation area included such risk organs as the left lobe of the liver, which received no more than 40% of the dose, and the intestine, which received a maximum of 70%, which is an acceptable level (Fig. 2). No side effects were noted. Clinically – a decrease in the frequency of hypoglycemia (Fig. 2).

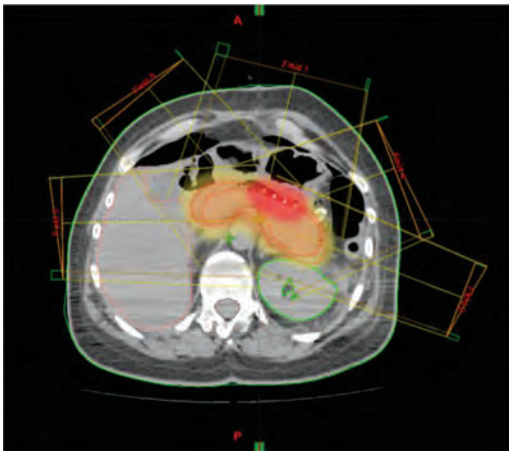


Рис. 2. – План поєднано-променевого лікування
Fig. 2. – Combined radiation therapy protocol

У травні 2021 р. при КТ у підшлунковій залозі стабілізація процесу, однак у зв’язку з відновленням

In May 2021, CT data showed stabilization of the process in the pancreas, but in connection with the resum-

нападів гіпоглікемії та появою дисгормональної остеопатії проведений курс дистанційної променевої терапії на всю підшлункову залозу, РОД 1,8 Гр СОД 20 Гр одночасно з введенням бісфосфонатів (золедронова кислота 4 мг кожні 28 днів №2). СОД на підшлункову залозу з урахуванням раніше отриманої ППТ згідно з перерахунком за факторами «час-доза-фракціонування» є ізоефективною 50 Гр.

ВИСНОВКИ

Таким чином у хворої з синдромом множинної неоплазії I типу, нейроендокринною пухлиною підшлункової залози G-1 T3N0M0 ст. IIB, за допомогою багатоетапної поєднано-променевої терапії протягом двох років досягнута стабілізація процесу, що свідчить про ефективність даного методу у якості альтернативи хірургії в нерезектабельних випадках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Anguezomo G., El Mghari G., El Ansari N. Multiple endocrine neoplasia type 1: about a case. *The Pan African medical journal.* 2019. Vol. 33. 238 p. DOI: https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.238.18053
2. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. F1000 Faculty Rev-73 p. DOI: https://doi.org/10.12688/f1000research.7230.1
3. Al-Salameh A., Cadiot G., Calender A., Goudet P., Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. Nature reviews. *Endocrinology.* 2021. Vol. 17(4). P. 207–224. DOI: https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3
4. Norton J. A., Krampitz G., Jensen R. T. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics and Clinical Management. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015. Vol. 24(4). P. 795–832. DOI: https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.06.008
5. Kamilaris C. D. C., Stratakis C. A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. 339 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339
6. Lawrence B., Gustafsson B. I., Chan A., Svejda B., Kidd M., Modlin I. M. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2011. Vol. 40(1). P. 1–18. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005
7. Brandi M. L., Agarwal S. K., Perrier N. D., Lines K. E., Valk G. D., Thakker R. V. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocrine Reviews.* 2021. Vol. 42(2). P. 133–170. DOI: https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa031
8. Thakker R. V., Newey P. J., Walls G. V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P. R. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012. Vol. 97(9). P. 2990–3011. DOI: https://doi.org/doi:10.1210/jc.2012-1230

ption of hypoglycemia and the emergence of dyshormonal osteopathy, a course of remote radiation therapy for the entire pancreas, SFD 1.8 Gy TFD 20 Gy simultaneously with the introduction of bisphosphonates (4 mg of zoledronic acid every 28 days №2). TFD on the pancreas, taking into account the previously obtained PPT according to the calculation of the factors "time-dose-fractionation", is isoeffective 50 Gy.

CONCLUSIONS

Thus, in a patient with multiple neoplasia type I, neuroendocrine tumor of the pancreas G-1 T3N0M0 IIB stage, with the help of multi-stage combined radiation therapy for 2 years, stabilization of the process was achieved, which indicates the effectiveness of this method as an alternative treatment to surgery in unresectable cases.

REFERENCES

1. Anguezomo G, El Mghari G, El Ansari N. Multiple endocrine neoplasia type 1: about a case. *The Pan African medical journal.* 2019;33:238. (In English). DOI: https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.238.18053
2. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. F1000Research. 2017;6:F1000 Faculty Rev-73. (In English). DOI: https://doi.org/10.12688/f1000research.7230.1
3. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. Nature reviews. *Endocrinology.* 2021;17(4):207–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3
4. Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics and Clinical Management. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015;24(4):795–832. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.06.008
5. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:339. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339
6. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011;40(1):1–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.12.005
7. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocrine Reviews.* 2021;42(2):133–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa031
8. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(9):2990–3011. (In English). DOI: https://doi.org/doi:10.1210/jc.2012-1230

Перспективи подальших досліджень

Необхідно продовжити спостереження за пацієнткою, а також включити до групи спостереження нових пацієнтів з інсуліномами підшлункової залози, у яких наявні техніко-топометричні можливості для проведення внутрішньотканинної брахітерапії як основного компонента променевого лікування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Подяка

Співробітникам діагностичного центру «Бригід» на чолі з директором М. Ю. Бреславським.

Prospects for further research

It is necessary to continue the observation of the patient, as well as to include in the observation group new patients with pancreatic insulinomas, who have technical and topometric capabilities for intra-tissue brachytherapy as a major component of radiation therapy.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding information

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

Acknowledgements

Acknowledgments to the staff of the diagnostic center "Brigid" led by the director Breslavsky M. Y.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Красносельський Микола Віллєнович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net

тел.: +38 (057) 725-50-12

Внесок автора: *консультація пацієнтки на етапах лікування.*

Свинаренко Андрій Вікторович – д-р мед. наук, лікар-радіолог Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: asvynarenko@ukr.net

моб.:+38 (066) 990-68-70

Внесок автора: *проведення променевої терапії, оцінка її ефективності.*

Підченко Наталія Сергіївна – молодший науковий співробітник відділу радіології групи ядерної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;

e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua

тел.: +38 (057) 725-50-72

Внесок автора: *збір, обробка, аналіз інформації, написання тексту, курація хворої.*

Сімбірьова Анна Сергіївна – кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу радіології групи променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, Харків, Україна, 61024;

e-mail: anuta.nesterenko@gmail.com

моб.: +38 (099) 414-81-13

Внесок автора: *проведення променевої терапії, введення бісфосфонатів, курація на етапах лікування.*

INFORMATION ON THE AUTHORS

Krasnoselskyi Mykola Villenovich – Doctor of Medical Science, Director of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine", 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net

tel. +38 (057) 725-50-12

Author contributions: *patient consultation during treatment.*

Svynarenko Andrii Viktorovych, MD, radiologist State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: asvynarenko@ukr.net

mob.: + 38 (066) 990-68-70

Author's contribution: *radiation therapy, evaluation of its effectiveness.*

Pidchenko Nataliia Serhiivna – junior researcher of the Research groups Radiology and Nuclear Medicine State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: medradiologia@amnu.gov.ua

tel.: +38 (057) 725-50-72

Author contributions: *collection, processing, analysis, writing text, curation patient.*

Simbirova Anna Sergiivna, Candidate of Medical Science, junior researcher of the Research groups Radiology and radiation therapy group State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: anuta.nesterenko@gmail.com

tel.: +38 (099) 414-81-13

Author contributions: *radiotherapy, bisphosphonates, curation on the process of treatment.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.159-170
УДК: 616.329-006.6-036.22(477)

Епідеміологічний профіль раку стравоходу за аналізом бази даних Національного канцер-реєстру України

Щербиніна М. Б., ORCID: 0000-0002-2358-5406, e-mail: scherbinina@ua.fm
Соловйова Н. Є., ORCID: 0000-0001-9568-3067, e-mail: oncodept.solovyova.n@gmail.com
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, Україна

Epidemiological Pattern of Esophageal Cancer based on the Database Analysis of National Cancer Registry of Ukraine

Shcherbynina M. B., ORCID: 0000-0002-2358-5406, e-mail: scherbinina@ua.fm
Soloviova N. E., ORCID: 0000-0001-9568-3067, e-mail: oncodept.solovyova.n@gmail.com
Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine

Ключові слова:
захворюваність, смертність, темп приросту, рак стравоходу.

Для цитування:
Щербиніна М. Б., Соловйова Н. Є. Епідеміологічний профіль раку стравоходу за аналізом бази даних Національного канцер-реєстру України. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. XXIX. № 2. С. 159–170. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.159-170

Для кореспонденції:
Щербиніна Марина Борисівна
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, факультет медичних технологій діагностики та реабілітації;
пр. Д. Яворницького, буд. 35, корп. 4, кімн. 205, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: scherbinina@ua.fm

© Щербиніна М. Б., Соловйова Н. Є., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Рак стравоходу залишається актуальною медичною проблемою. Це обумовлено його приналежністю до найбільш агресивних злоякісних новоутворень людини та діагностикою, зазвичай, на пізній стадії недуги.

Мета роботи – дослідити загальні закономірності динаміки епідеміологічного стану раку стравоходу за показниками захворюваності та смертності серед дорослого населення України за період 2014–2019 рр.

Матеріали та методи. Опрацьовані загальні та стандартизовані показники захворюваності та смертності від раку стравоходу за період 2014–2019 рр. по Україні загалом та в розрізі адміністративних територій на 100 тис. дорослого населення. Розраховано показник темпу приросту. Дослідження здійснювалося за матеріалами Національного канцер-реєстру України.

Статистичну обробку отриманих даних проведено із застосуванням загальноприйнятих статистичних методів.

Результати та їх обговорення. Загальноукраїнський показник захворюваності на рак стравоходу в середньому становив 4,5 на 100 тис. населення. Регіонами, що мають найвищу захворюваність на рак стравоходу можна вважати Житомирську, Сумську та Чернігівську області. Найменшу кількість випадків виявлення раку стравоходу констатовано в Чернівецькій та Одеській областях України.

Показник смертності від раку стравоходу мав незначні коливання від 3,3 до 3,6 на 100 тис. населення, проте загалом за шість років знизився на 8,3%. За динамікою змін показника смертності від раку стравоходу у 2014 та 2019 роках в Івано-Франківській, Миколаївській і Рівненській областях і у м. Київ відзначено збільшення його понад 20%. У Кіровоградській, Одеській, Харківській і Житомирській областях спостерігали зниження смертності на 30%. 2019 року регіонами, що мали низький поріг смертності, можна вважати Одеську та Кіровоградську області, де цей показник становив 2,1 на 100 тис. населення.

2018 року 88% випадків раку стравоходу діагностовано у чоловіків і лише 12% – у жінок. Переважна більшість хворих на рак зафіксовано осіб віком 50–80 років. Смертність від раку стравоходу значно вища у чоловіків (91,2%) порівняно з жінками.

Висновки. Встановлена стабільність рівня показників захворюваності та смертності на рак стравоходу серед населення України у період 2014–2019 рр. з незначними регіональними диспропорціями.

Keywords:
morbidity, mortality, growth rate, esophageal cancer.

ABSTRACT

Background. Esophageal cancer remains a major medical challenge since it belongs to the most aggressive malignant neoplasms, usually diagnosed at a late stage of the disease.

For citation:
Shcherbynina MB, Soloviova NE. Epidemiological Pattern of Esophageal Cancer based on the Database Analysis of National Cancer Registry of Ukraine. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021; 29(2):159–170. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.159-170

For correspondence:
Shcherbynina Maryna Borysivna
Oles Honchar Dnipro National University, Faculty of Medical Technologies of Diagnosis and Rehabilitation;
35, D. Yavornytskoho Ave., build. 4, room 205, Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: scherbinina@ua.fm

© Shcherbynina M. B., Soloviova N. E., 2021

Purpose – Studying the general patterns of time course of esophageal cancer epidemiological status in terms of morbidity and mortality among the adult population of Ukraine within the period from 2014 to 2019.

Materials and Methods. General and standardized morbidity and mortality rates resulting from esophageal cancer from 2014 to 2019 throughout Ukraine and in terms of administrative territories per 100 thousand adult population have been researched along with calculating the growth rate. The study was carried out based on the data of National Cancer Registry of Ukraine.

Statistical processing of the obtained data was performed by means of generally accepted statistical methods.

Results and discussion. The all-Ukrainian incidence of esophageal cancer averaged 4.5 per 100 thousand population. Zhytomyr, Sumy and Chernihiv regions can be considered as the regions with the highest incidence of esophageal cancer. The lowest number of esophageal cancer cases was found in Chernivtsi and Odesa regions of Ukraine.

Esophageal cancer mortality rates ranged slightly from 3.3 to 3.6 per 100 thousand population, but it reduced by 8.3% within six years. Monitoring changes of esophageal cancer mortality rate over time, in 2014 and 2019 in Ivano-Frankivsk, Mykolaiv and Rivne regions and in Kyiv it increased by more than 20%. A 30% reduction in mortality was observed in Kirovohrad, Odesa, Kharkiv and Zhytomyr regions. In 2019, Odessa and Kirovograd could be considered the regions with a low mortality rate showing 2.1 per 100 thousand population. In 2018, 88% of esophageal cancer cases were diagnosed in men and only 12% in women. The vast majority of cancer patients were aged 50 to 80 years. Mortality from esophageal cancer was significantly higher in men (91.2%) compared to women.

Conclusions. The consistency of morbidity and mortality levels of esophageal cancer among the population of Ukraine during 2014-2019 has been established with insignificant regional disparities.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
15.03.2021	21.05.2021	09.06.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії факультету медичних технологій діагностики та реабілітації Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара «Моніторинг стану здоров'я населення Дніпропетровської області з аналізом клініко-лабораторних показників». Номер державної реєстрації: 0119U101044, шифр теми: ФМТДР.81.19, прикладна, термін виконання: 2019–2021 рр., керівник – завідувачка кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії, доктор біологічних наук, професор Шевченко Т.М.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of General Medicine Department with Physical Therapy course of Faculty of Medical Technologies of Diagnosis and Rehabilitation of Oles Honchar Dnipro National University which is "Monitoring the health of the population of Dnipropetrovsk region with analysis of clinical and laboratory indicators" (state registration number: 0119U101044; research project code: FMTDR.81.19, applied, period for performance: 2019–2021, led by Head of General Medicine Department with Physical Therapy course, Doctor of Biological Sciences, Professor T.M. Shevchenko).

ВСТУП

Рак стравоходу, як медична проблема, сьогодні цілком зберігає свою актуальність та складність. Всеосяжний огляд світової статистики 2018 року свідчить, що захворюваність на рак даної локалізації посідає сьоме місце серед усіх злоякісних пухлин і виходить на шосте місце за рівнем онкологічної смертності. У зазначеному вище році загалом у всьому світі із цим захворюванням було пов'язано 572 034 нових випадків і 508 585 причин смерті [1].

INTRODUCTION

Esophageal cancer as a medical challenge retains its relevance and complexity these days. A comprehensive review of world statistics of 2018 shows that cancer incidence in this location ranks the seventh among all malignant tumors and ranks the sixth in terms of cancer mortality. In the above year, a total of 572,034 new cases and 508,585 causes of death were associated with the disease worldwide [1].

Рак стравоходу асоційований з низьким показником п'ятирічного виживання, що становить від 15 до 25% [2, 3]. Подібний розвиток подій є наслідком несвоєчасного виявлення злоякісних уражень стравоходу, оскільки на ранніх стадіях вони ніяк себе не виявляють чи мають неспецифічні диспепсичні симптоми. Це зумовлено анатомічними особливостями органа, зокрема його здатністю до розтягування. Через те пацієнти звертаються до лікаря лише за значного місцевого поширення злоякісного процесу. Вважають, що в середньому тривалість анамнезу хвороби від початку виявів до моменту звернення за медичною допомогою, становить від 2 до 4 місяців.

Відома низка досліджень, в яких йдеться про те, що виживання пацієнтів може досягати 80%, якщо рак стравоходу виявлений на ранніх стадіях [4, 5]. Водночас звичний посил до значення часу встановлення діагнозу має неоднозначне трактування. Стійкий зв'язок між більш коротким часом до верифікації та успішним результатом лікування за таких злоякісних утворень ще не доведений. Так, в ретроспективному когортному дослідженні 3613 пацієнтів з симптомами раку стравоходу показано, що при більш тривалому часі до встановлення діагнозу він не був пов'язаний з критеріями можливості радикального видалення пухлини (відношення шансів 0,997, 95%; довірчий інтервал (ДІ) 0,994–1,001) та п'ятирічної загальної здатності до виживання (відношення ризиків (ВР) 0,999, 95%; ДІ 0,997–1,001) або п'ятирічного виживання без ознак захворювання (ВР 0,999; 95% ДІ 0,998–1,001) [6].

Епідеміологія раку стравоходу означена географічною поширеністю за гістологічними формами. З двох його основних гістологічних типів, аденокарцинома стравоходу є більш притаманною у західних країнах, плоскоклітинна карцинома стравоходу частіше спостерігається в східних популяціях. Вважають, що за цим можуть стояти різні етіологічні чинники та генетичні детермінанти [7, 8]. Утім прийнято, що незалежно від гістологічного типу, рак стравоходу має неефективний скринінг, діагностується, зазвичай, на пізній стадії та належить до найбільш агресивних за перебігом злоякісних новоутворень людини з несприятливим результатом лікування. Отже, є важливим визначити національні особливості розповсюдженості цієї патології щодо розуміння можливості поліпшення надання медичної допомоги цій категорії онкологічних хворих.

Мета роботи – дослідити загальні закономірності динаміки епідеміологічного стану раку стравоходу за показниками захворюваності та смертності серед дорослого населення України за період 2014–2019 рр.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі здійснено вивчення статистичних показників раку стравоходу за період 2014–2019 рр. по Україні загалом та по адміністративних територіях на 100 тис. дорослого населення за методологією системного підходу та структурно-логічного аналізу. Опрацьовані загальні та стандартизовані за віковою ознакою та статтю показники захворюваності та смертності від раку стравоходу. Для виявлення

Esophageal cancer is associated with a low five-year survival rate of 15 to 25% [2, 3]. This development results from untimely detection of malignant lesions of the esophagus, because they do not manifest themselves at the early stages or they have nonspecific dyspeptic symptoms. This is due to the anatomical features of the body and its ability to stretch in particular. Therefore, patients seek medical attention only if there is a significant local spread of the malignant process. It is believed that the average duration of medical history from the beginning of manifestations to seeking medical help is from 2 to 4 months.

There are a number of studies suggesting that the survival of patients can reach 80% if esophageal cancer is detected at the early stages [4, 5]. At the same time, the value of the time of diagnosis has an ambiguous interpretation. There is no established link between a shorter-time to verification and the successful outcome of treatment for such malignancies. Thus, a retrospective cohort study of 3613 patients with symptoms of esophageal cancer has shown that a longer time before diagnosis was not associated with the criteria of the possibility to remove the tumor completely (odds ratio 0.997, 95%; confidence interval (CI) 0.994-1.001) and five-year overall survival (hazard ratio (HR) 0.999, 95%; CI 0.997-1.001) or five-year survival without signs of disease (HR 0.999; 95% CI 0.998-1.001) [6].

Epidemiology of esophageal cancer is determined by geographical distribution according to histological forms. There are two main histological types of esophageal cancer. Esophageal adenocarcinoma is more common in Western countries while squamous cell carcinoma of the esophagus is more common in Eastern populations. It is believed that this may be due to various etiological factors and genetic determinants [7, 8]. However, it is accepted that regardless of the histological type, esophageal cancer has ineffective screening. It is usually diagnosed at a late stage and it belongs to one of the most aggressive malignant neoplasms in humans having an unfavorable treatment outcome. Therefore, it is important to determine the national characteristics of the epidemiological profile of this pathology in terms of understanding possible ways to improve providing medical care for this category of cancer patients.

Purpose – Studying the general patterns of time course of esophageal cancer epidemiological status in terms of morbidity and mortality among the adult population of Ukraine within the period from 2014 to 2019.

MATERIALS AND METHODS

The paper is based on studying statistical key figures of esophageal cancer within the period from 2014 to 2019 in Ukraine in general and in terms of administrative territories per 100 thousand adults according to the methodology of a systematic approach and structural and logical analysis. The general and standardized morbidity and mortality rates from esophageal cancer by age and sex have been processed. The growth rate

характеру змін щодо визначення загальної тенденції розраховано показник темпу приросту.

Дослідження здійснювалося за матеріалами Національного канцер-реєстру України. У базі даних реєстру зібрані відомості щодо хворих на злоякісні новоутворення, виявлені на території України. Систематизована інформація видається щорічно у вигляді електронного бюлетеня «Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» [9]. Дані Національного канцер-реєстру України цілком відповідають сучасним міжнародним вимогам до онкологічної служби [10].

Статистичну обробку отриманих даних проведено із застосуванням табличного редактора Microsoft Excel та загальноприйнятих статистичних методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу встановлено, що за період 2014–2019 рр. загальноукраїнський показник захворюваності на рак стравоходу коливався від мінімального значення 4,2 до максимального 4,9, в середньому становлячи 4,5 на 100 тис. населення (рис. 1).

has been calculated to identify the nature of changes to determine the general trend.

The study was carried out based on the data of National Cancer Registry of Ukraine. The database of the Registry contains information on patients with malignant neoplasms detected in Ukraine. Systematized information is published annually in the form of the electronic bulletin “Cancer in Ukraine. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service” [9]. The data from National Cancer Registry of Ukraine fully meet modern international requirements for the oncology service [10].

Statistical processing of the obtained data was performed using a Microsoft Excel spreadsheet editor and generally accepted statistical methods.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of the analysis, it was found that for the period of 2014-2019, the all-Ukrainian incidence of esophageal cancer ranged from a minimum of 4.2 to a maximum of 4.9, averaging 4.5 per 100 thousand population (Fig. 1).

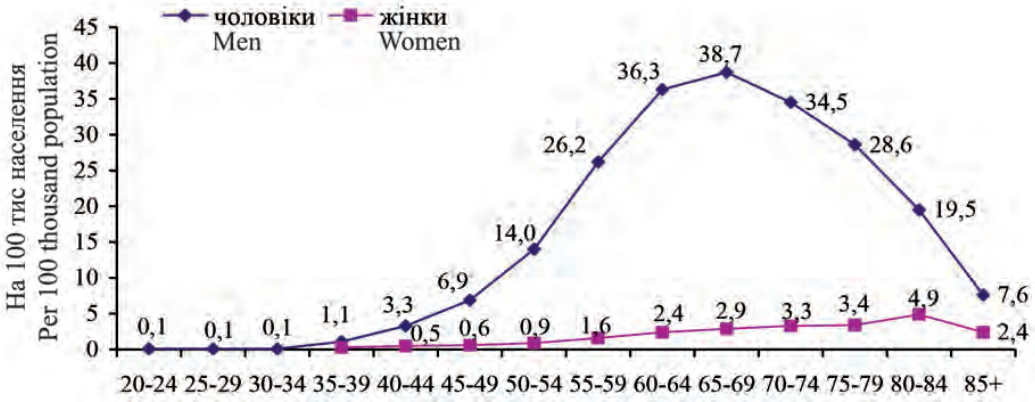


Рис. 1. Динаміка захворюваності та смертності від раку стравоходу в Україні за даними Канцер-реєстру
Fig. 1. Esophageal cancer morbidity and mortality in Ukraine over time according to Cancer Registry data

Порівняно із загальноукраїнським показником у 2014 року досить висока захворюваність (показник вищий за 6 на 100 тис. населення) спостерігалась у Житомирській, Черкаській та Чернігівській областях. В Івано-Франківській, Херсонській та Чернівецькій областях показник захворюваності не перевищував межу 3,5 на 100 тис. населення (табл. 1).

У 2015 р. до регіонів з найбільшим рівнем захворюваності можна віднести Сумську та Чернігівську області, з найменшим – Одеську та Запорізьку області. Висока кількість випадків виявлення раку стравоходу в 2016 р. відзначена у Житомирській, Київській і Чернігівській областях, де показник складав 5,6 на 100 тис. населення, тоді як низька спостерігалася в Чернівецькій області (показник не перевищував 3 на 100 тис. населення).

У 2017 році найбільша кількість випадків вперше діагностованого раку стравоходу виявлена в Житомирській, Сумській і Хмельницькій областях, у 1,5 рази перевищуючи загальноукраїнський показник. Найменша захворюваність відзначена в Запорізькій області та м. Київ, становлячи 2,9 на 100 тис. населення.

When analyzing the incidence rate of esophageal cancer, it was found that in 2014 a fairly high incidence rate (higher than 6 per 100 thousand population) was observed in Zhytomyr, Cherkasy and Chernihiv regions compared to the national average. In Ivano-Frankivsk, Kherson and Chernivtsi regions, the incidence rate did not exceed 3.5 per 100 thousand population (Table 1).

In 2015, the regions with the highest incidence rate included Sumy and Chernihiv regions, while the lowest incident rate was in Odessa and Zaporizhzhya regions. A high number of cases of esophageal cancer in 2016 was observed in Zhytomyr, Kyiv and Chernihiv regions, where the rate was 5.6 per 100 thousand population, while low incidence rate was observed in Chernivtsi region (the rate did not exceed 3 per 100 thousand population).

In 2017, the largest number of cases of newly diagnosed esophageal cancer was detected in Zhytomyr, Sumy and Khmelnytsky regions, 1.5 times higher than the national average. The lowest incidence rate was observed in Zaporizhzhya Region region and Kyiv, accounting for 2.9 per 100 thousand population.

Таблиця 1. Захворюваність на рак стравоходу на 100 тис. населення в різних регіонах України за даними Канцер-реєстру

Table 1. Esophageal cancer incidence rate per 100 thousand population in different regions of Ukraine according to Cancer Registry data

Регіон/Region	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Україна/Ukraine	4,6	4,2	4,4	4,4	4,9	4,3
Вінницька/Vinnytsya Region	5	4,9	4,5	5,1	6,2	5,5
Волинська/Volyn region	4,5	4,0	5,4	5,7	4,3	4,9
Дніпропетровська/Dnipropetrovsk Region	4,1	3,6	3,8	3,9	4,9	4,1
Житомирська/Zhytomyr Region	6,1	5,1	5,6	6,9	7,3	5,6
Закарпатська/Zakarpattya Region	5,3	4,2	4,5	4,5	5,0	3,4
Запорізька/Zaporizhzhya Region	4,4	2,7	4,1	2,9	4,7	4,1
Івано-Франківська/Ivano-Frankivsk Region	2,1	3,9	3,1	3,2	4,7	3,7
Київська/Kyiv Region	5,7	5,9	5,6	4,2	5,5	5,4
Кіровоградська/Kirovograd Region	5	4,2	4,2	5,3	4,6	4,1
Львівська/Lviv Region	5	4,8	5,1	4,3	4,2	4,6
Миколаївська/Mykolayiv Region	3,5	3,3	3,5	4,0	4,9	4,3
Одеська/Odesa Region	4,2	2,4	3,1	3,2	3,8	3,3
Полтавська/Poltava Region	4,5	4,8	5,0	4,9	4,7	4,2
Рівненська/Rivne Region	3,9	4,7	5,2	4,7	4,1	4,4
Сумська/Sumy Region	4,4	7,3	5,1	6,7	6,4	5,9
Тернопільська/Ternopil Region	4,2	4,0	4,6	4,0	4,8	3,6
Харківська/Kharkiv Region	4,7	3,7	4,1	4,5	4,2	4,0
Херсонська/Kherson Region	3,3	5,2	3,9	4,7	4,3	4,3
Хмельницька/Khmelnytsky Region	5,7	5,4	5,5	6,3	6,9	5,6
Черкаська/Cherkasy Region	6,3	5,0	5,5	4,7	5,0	3,8
Чернівецька/Chernivtsi Region	3,1	3,4	2,4	4,0	3,5	2,7
Чернігівська/Chernihiv region	6,4	6,0	5,6	4,1	6,8	5,0
м. Київ/Kyiv	3,8	3,0	3,8	2,9	3,9	3,4

2018 року відразу в п'яти областях України зареєстровано високий рівень захворюваності на рак стравоходу. Так, у Житомирській області цей показник становив 7,3 на 100 тис. населення, Хмельницькій – 6,9, Чернігівській – 6,8, Сумській – 6,4 та Вінницькій – 6,2 на 100 тис. населення. Водночас в Одеській та Чернівецькій областях кількість вперше виявлених випадків захворювання не перевищувала 4 на 100 тис. населення.

2019 року в жодній з областей України не спостерігалося перевищення показника захворюваності понад 6 на 100 тис. населення. Найвищі показники констатовано в Тернопільській, Житомирській і Хмельницькій областях. Низький поріг захворюваності залишався у Чернівецькій та Одеській областях, становлячи 2,7 та 3,3 на 100 тис. населення, відповідно.

Захворюваність на рак стравоходу в Дніпропетровській області у 2019 році залишилась на рівні 2014 року і становила 4,1 на 100 тис. населення, тоді як по Україні цей показник знизився на 6,5%. При цьому протягом 2014–2017 рр. кількість зареєстрованих випадків у Дніпропетровському регіоні була на 11–14% меншою за цей показник по Україні загалом.

Динамічний аналіз показав, що у 2015 та 2019 роках мало місце зменшення захворюваності як у Дніпро-

In 2018, a high incidence rate of esophageal cancer was recorded in five regions of Ukraine. Thus, this indicator was 7.3 per 100 thousand population in Zhytomyr Region, 6.9 – in Khmelnytsky Region, 6.8 – in Chernihiv Region, 6.4 – in Sumy and Vinnytsia regions – 6.2 per 100 thousand population. At the same time, the number of newly detected cases did not exceed 4 per 100 thousand population in Odesa and Chernivtsi regions.

In 2019, none of the regions of Ukraine had the incidence rate higher than 6 per 100 thousand population. The highest rates were found in Ternopil, Zhytomyr and Khmelnytsky regions. The incidence rate continued to be low in Chernivtsi and Odesa regions, 2.7 and 3.3 per 100,000 population, respectively.

The incidence rate of esophageal cancer in Dnipropetrovsk region in 2019 remained at the level of 2014 and accounted for 4.1 per 100 thousand population, while in Ukraine this figure decreased by 6.5%. At the same time, during 2014–2017, the number of recorded cases in Dnipropetrovsk region was 11–14% less than in Ukraine.

The dynamic analysis showed that in 2015 and 2019 there was a decrease in morbidity both in Dnipropetrovsk region (respectively, by 12.2% and 16.3%

петровській області (відповідно, на 12,2 та 16,3% порівняно з попередніми роками), так і загалом в Україні (на 8,7 та 12,2%, відповідно). Натомість у 2018 р. спостерігалося значне підвищення у Дніпропетровському регіоні кількості випадків виявлення раку стравоходу на 25,6% порівняно з 2017 роком, тоді як по Україні в цей період констатується факт збільшення захворюваності на 11,2% (табл. 2).

compared to previous years) and in Ukraine as a whole (by 8.7% and 12.2%, respectively). Instead, in 2018 there was a significant increase in the number of cases of esophageal cancer in Dnipropetrovsk region by 25.6% compared to 2017, while in Ukraine in this period there was an increase in morbidity by 11.2% (Table 2).

Таблиця 2. Темп змін захворюваності на рак стравоходу в різних регіонах України, %
Table 2. The rate of change in the incidence of esophageal cancer in different regions of Ukraine, %

Регіон/Region	2015/2014	2016/2015	2017/2016	2018/2017	2019/2018	2019/2014
Україна/Ukraine	–8,7	4,8	0,0	11,4	–12,2	–6,5
Вінницька/Vinnytsya Region	–2,0	–8,2	13,3	21,6	–11,3	10,0
Волинська/Volyn region	–11,1	35,0	5,6	–24,6	14,0	8,9
Дніпропетровська/ Dnipropetrovsk Region	–12,2	5,6	2,6	25,6	–16,3	0,0
Житомирська/Zhytomyr Region	–16,4	9,8	23,2	5,8	–23,3	–8,2
Закарпатська/Zakarpattya Region	–20,8	7,1	0,0	11,1	–32,0	–35,8
Запорізька/Zaporizhzhya Region	–38,6	51,9	–29,3	62,1	–12,8	–6,8
Івано-Франківська/ Ivano-Frankivsk Region	85,7	–20,5	3,2	46,9	–21,3	76,2
Київська/Kyiv Region	3,5	–5,1	–25,0	31,0	–1,8	–5,3
Кіровоградська/Kirovograd Region	–16,0	0,0	26,2	–13,2	–10,9	–18,0
Львівська/Lviv Region	–4,0	6,3	–15,7	–2,3	9,5	–8,0
Миколаївська/Mykolayiv Region	–5,7	6,1	14,3	22,5	–12,2	22,9
Одеська/Odesa Region	–42,9	29,2	3,2	18,8	–13,2	–21,4
Полтавська/Poltava Region	6,7	4,2	–2,0	–4,1	–10,6	–6,7
Рівненська/Rivne Region	20,5	10,6	–9,6	–12,8	7,3	12,8
Сумська/Sumy Region	65,9	–30,1	31,4	–4,5	–7,8	34,1
Тернопільська/Ternopil Region	–4,8	15,0	–13,0	20,0	–25,0	–14,3
Харківська/Kharkiv Region	–21,3	10,8	9,8	–6,7	–4,8	–14,9
Херсонська/Kherson Region	57,6	–25,0	20,5	–8,5	0,0	30,3
Хмельницька/Khmelnytsky Region	–5,3	1,9	14,5	9,5	–18,8	–1,8
Черкаська/Cherkasy Region	–20,6	10,0	–14,5	6,4	–24,0	–39,7
Чернівецька/Chernivtsi Region	9,7	–29,4	66,7	–12,5	–22,9	–12,9
Чернігівська/Chernihiv region	–6,3	–6,7	–26,8	65,9	–26,5	–21,9
м. Київ/Kyiv	–21,1	26,7	–23,7	34,5	–12,8	–10,5

Отже, регіонами, що мають найвищу захворюваність на рак стравоходу можна вважати Житомирську, Сумську та Чернігівську області. Найменшу кількість випадків виявлення раку стравоходу констатовано в Чернівецькій та Одеській областях України.

Водночас за період 2014–2019 рр. найбільш високі темпи приросту цього показника (понад 50%) були виявлені в Запорізькій, Івано-Франківській, Сумській, Херсонській, Чернівецькій та Чернігівській областях. Навпаки, в Закарпатській, Запорізькій, Одеській і Черкаській областях констатовано суттєве зниження захворюваності на рак стравоходу на 35,8, 38,6, 42,9 та 39,7%, відповідно.

Аналіз смертності від раку стравоходу показав, що по Україні протягом 2014-2019 рр. цей показник мав

Thus, the regions with the highest incidence rate of esophageal cancer are Zhytomyr, Sumy and Chernihiv regions. The lowest number of cases of esophageal cancer was found in Chernivtsi and Odessa regions of Ukraine.

At the same time, within the period from 2014 to 2019, the highest growth rates of this indicator (over 50%) were found in Zaporizhzhya, Ivano-Frankivsk, Sumy, Kherson, Chernivtsi and Chernihiv regions. On the contrary, in Zakarpattia, Zaporizhzhya, Odesa and Cherkasy regions a significant decrease in the incidence rate of esophageal cancer was stated by 35.8%, 38.6%, 42.9% and 39.7%, respectively.

The analysis of mortality from esophageal cancer showed that in Ukraine during 2014–2019 this indicator

незначні коливання від 3,3 до 3,6 на 100 тис. населення, проте загалом за шість років знизився на 8,3% (рис. 1).

Оцінка динаміки показника смертності через рак стравоходу дала можливість виявити високий рівень летальності (понад 5 на 100 тис. населення) до 2018 року в Житомирській, Хмельницькій та Чернігівській областях. 2019 року найвищі показники смертності від раку стравоходу спостерігали в Сумській (5,2 на 100 тис. населення) та Хмельницькій (5,0 на 100 тис. населення) областях (рис. 2).

had slight fluctuations, but in general it decreased by 8.3% (Fig. 1) within six years.

Assessment of esophageal cancer mortality rate over time had made it possible to reveal high mortality rates (more than 5 per 100 thousand population) by 2018 in Zhytomyr, Khmelnytsky and Chernihiv regions. In 2019, the highest mortality rates from esophageal cancer were observed in Sumy (5.2 per 100 thousand population) and Khmelnytsky (5.0 per 100 thousand population) regions (Fig. 2).

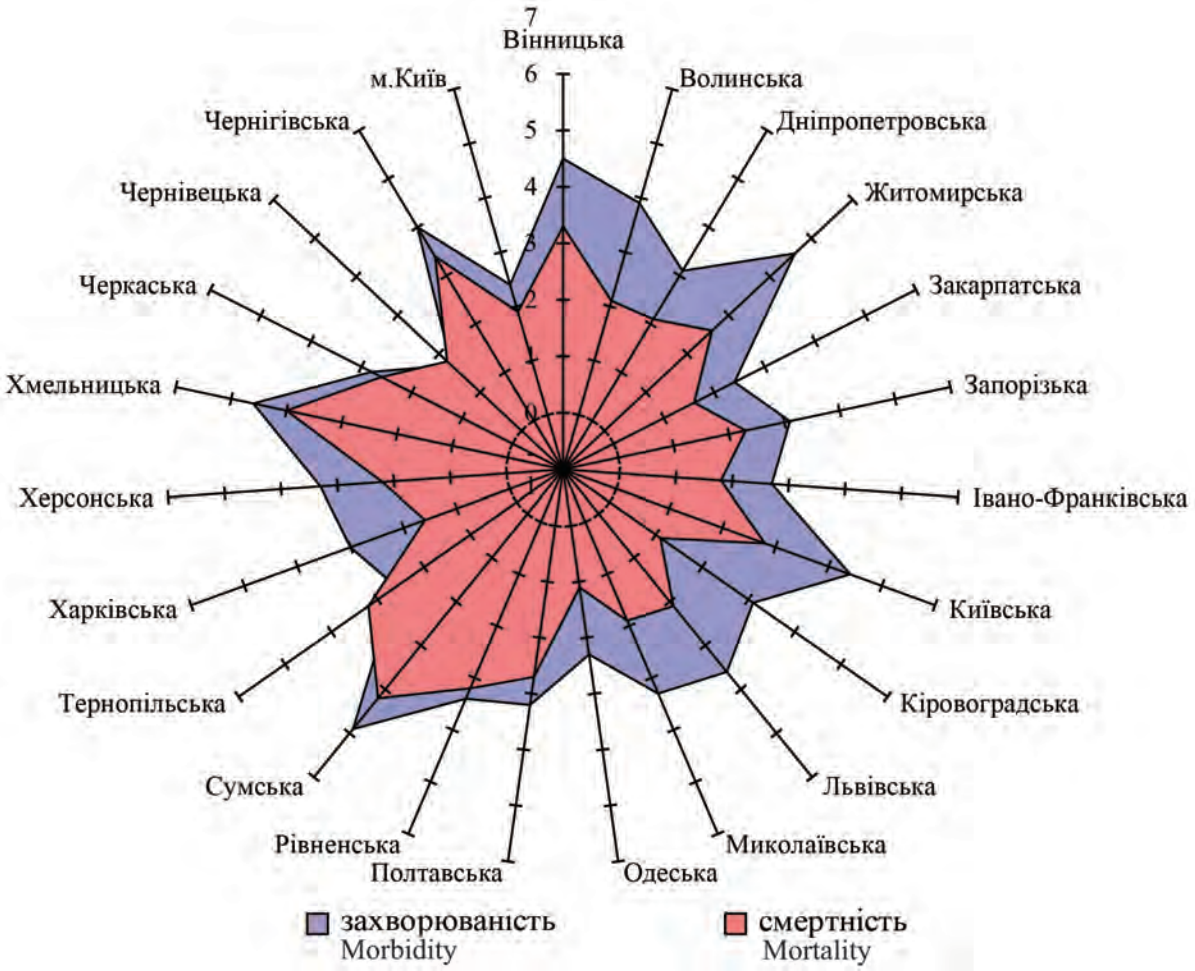


Рис. 2. Захворюваність та смертність у різних регіонах України у 2019 році
Fig. 2. Morbidity and mortality in different regions of Ukraine in 2019

У Дніпропетровській області в 2015 та 2019 роках спостерігалося зниження смертності на 25,0% та 13,9% порівняно з попередніми роками: у 2015 році цей показник становив 2,7 проти 3,6 на 100 тис. населення – у 2014 році і 3,1 на 100 тис. населення у 2019 році проти 3,6 на 100 тис. населення – у 2018 році. У 2018 році, навпаки, мало місце підвищення цього показника на 28,6%, складаючи 3,6 на 100 тис. населення проти 2,8 на 100 тис. населення у 2017 році. До того ж у 2015–2017 рр. смертність у Дніпропетровському регіоні на 20–23% була нижчою порівняно з показником по Україні.

За найнижчим рівнем смертності відокремлюється Одеська область (табл. 3). До 2018 року низький рівень летальності зафіксовано також в Миколаївській, Запорізькій, Чернівецькій областях і м. Київ, що не перевищував показник 2,5 на 100 тис. населення. 2019

In Dnipropetrovsk region in 2015 and 2019 there was a decrease in mortality by 25.0% and 13.9% compared to previous years: in 2015 this figure was 2.7 against 3.6 per 100 thousand population – in 2014 and 3.1 per 100 thousand population in 2019 against 3.6 per 100 thousand population in 2018. In 2018, on the contrary, there was an increase in this indicator by 28.6%, accounting for 3.6 per 100 thousand population against 2.8 per 100 thousand population in 2017. In addition, in 2015-2017, the mortality rate in the Dnipropetrovsk region was 20-23% lower than in Ukraine.

The lowest mortality rate is in the Odessa region (Table 3). By 2018, low mortality rates were also observed in Mykolayiv, Zaporizhzhya, Chernivtsi regions and Kyiv, not exceeding 2.5 per 100,000 population. In 2019, Odessa and Kirovograd regions could be considered as

року регіонами, що мали низький поріг смертності, можна вважати Одеську та Кіровоградську області, де цей показник становив 2,1 на 100 тис. населення.

the regions with low mortality, where the figure was 2.1 per 100 thousand population.

Таблиця 3. Смертність на рак стравоходу на 100 тис. населення по Україні за даними Канцер-реєстру
Table 3. Mortality from esophageal cancer per 100 thousand population throughout Ukraine according to Cancer Registry data

Регіон/Region	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Україна/Ukraine	3,6	3,5	3,4	3,6	3,6	3,3
Вінницька/Vinnytsya Region	4,3	4,3	4,6	4,5	5,0	4,3
Волинська/Volyn region	3,1	4,2	4,1	4,8	4,2	3,1
Дніпропетровська/Dnipropetrovsk Region	3,6	2,7	2,7	2,8	3,6	3,1
Житомирська/Zhytomyr Region	5,1	4,4	5,1	5,4	5,7	3,6
Закарпатська/Zakarpattya Region	3,3	4,1	3,7	3,4	3,3	2,6
Запорізька/Zaporizhzhya Region	2,9	3,1	3,1	2,3	3,6	3,3
Івано-Франківська/Ivano-Frankivsk Region	2,0	2,8	3,0	2,7	3,4	2,8
Київська/Kyiv Region	3,6	4,3	3,6	4,2	3,6	3,8
Кіровоградська/Kirovograd Region	4,4	3,7	3,2	3,5	3,8	2,1
Львівська/Lviv Region	3,9	4,0	3,9	3,3	3,1	3,1
Миколаївська/Mykolayiv Region	2,4	2,1	1,9	3,1	3,0	2,9
Одеська/Odesa Region	3,1	1,5	1,9	2,5	2,0	2,1
Полтавська/Poltava Region	3,8	4,4	3,9	4,7	4,0	3,7
Рівненська/Rivne Region	3,5	3,4	4,4	4,3	3,3	4,2
Сумська/Sumy Region	4,4	4,1	4,9	4,5	5,0	5,2
Тернопільська/Ternopil Region	3,6	3,8	3,0	4,1	3,2	4,2
Харківська/Kharkiv Region	3,8	3,1	2,6	3,7	3,5	2,6
Херсонська/Kherson Region	2,8	3,7	4,1	3,9	3,0	3,2
Хмельницька/Khmelnytsky Region	5,2	4,3	3,6	4,6	5,8	5,0
Черкаська/Cherkasy Region	4,8	4,6	4,6	4,9	3,0	3,6
Чернівецька/Chernivtsi Region	3,0	2,8	2,5	2,2	3,8	2,8
Чернігівська/Chernihiv region	4,8	5,8	4,4	3,4	4,8	4,4
м. Київ/Kyiv	2,4	2,7	2,4	2,5	2,1	2,9

Аналіз динаміки змін показника смертності від раку стравоходу у 2014 та 2019 роках показав, що в Івано-Франківській, Миколаївській і Рівненській областях і у м. Київ відзначено збільшення його понад 20%. Натомість, у Кіровоградській, Одеській, Харківській і Житомирській областях спостерігалося зниження смертності на 30% (табл. 4).

2018 року виявлено 1745 випадків раку стравоходу (дані по всій Україні), 88% з яких діагностовано у чоловіків (1536) і лише 12% – у жінок (209). Переважна більшість хворих на рак була віком 50–80 років (рис. 3).

Смертність від раку стравоходу значно вища у чоловіків – 91,2% (1164 випадки з 1276) порівняно з жінками (рис. 4; дані по всій Україні).

Завдяки сучасному оснащенню ендоскопічних кабінетів частота морфологічно верифікованих випадків раку стравоходу становить близько 83%; при цьому близько половини пацієнтів отримують спеціальне лікування. Проте, як видно з рис. 5, за даними 2019 року зазвичай рак стравоходу діагностують вперше на

The analysis of changes in the mortality rate from esophageal cancer over time in 2014 and 2019 showed that in Ivano-Frankivsk, Mykolaiv and Rivne regions and in Kyiv there was an increase of more than 20%. Instead, in Kirovohrad, Odesa, Kharkiv and Zhytomyr regions there was a 30% reduction in mortality (Table 4).

In 2018, 1 745 cases of esophageal cancer were detected, 88% of which were diagnosed in men (1 536) and only 12% in women (209). The vast majority of cancer patients were aged from 50 to 80 years (Fig. 3).

Mortality from esophageal cancer is much higher in men – 91.2% (1164 cases out of 1276) compared to women (Fig. 4).

Due to the modern equipment of endoscopic centers, the frequency of morphologically verified cases of esophageal cancer is about 83%; about half of patients receive special treatment. However, Fig. 5 shows that, according to 2019 data, for the first time esophageal cancer is usually diagnosed at stages II and III. Stage I of the disease is verified only in very few patients accidentally

II та III стадіях. Лише у поодиноких хворих випадково при езофагогастроскопії з біопсією верифікують I стадію захворювання. Через це близько 65% пацієнтів з встановленим діагнозом не живуть і один рік з моменту виявлення раку стравоходу.

during esophagogastroscopy with biopsy. Consequently, about 65% of patients diagnosed do not live even one year after detection of esophageal cancer.

Таблиця 4 Темп змін смертності від раку стравоходу в різних регіонах України, %
Table 4. Rate of changes in mortality from esophageal cancer in different regions of Ukraine, %

Регіон/Region	2015/2014	2016/2015	2017/2016	2018/2017	2019/2018	2019/2014
Україна/Ukraine	–2,8	–2,9	5,9	0,0	–8,3	–8,3
Вінницька/Vinnytsya Region	0,0	7,0	–2,2	11,1	–14,0	0,0
Волинська/Volyn region	35,5	–2,4	17,1	–12,5	–26,2	0,0
Дніпропетровська/ Dnipropetrovsk Region	–25,0	0,0	3,7	28,6	–13,9	–13,9
Житомирська/Zhytomyr Region	–13,7	15,9	5,9	5,6	–36,8	–29,4
Закарпатська/Zakarpattya Region	24,2	–9,8	–8,1	–2,9	–21,2	–21,2
Запорізька/Zaporizhzhya Region	6,9	0,0	–25,8	56,5	–8,3	13,8
Івано-Франківська/ Ivano-Frankivsk Region	40,0	7,1	–10,0	25,9	–17,6	40,0
Київська/Kyiv Region	19,4	–16,3	16,7	–14,3	5,6	5,6
Кіровоградська/Kirovograd Region	–15,9	–13,5	9,4	8,6	–44,7	–52,3
Львівська/Lviv Region	2,6	–2,5	–15,4	–6,1	0,0	–20,5
Миколаївська/Mykolayiv Region	–12,5	–9,5	63,2	–3,2	–3,3	20,8
Одеська/Odesa Region	–51,6	26,7	31,6	–20,0	5,0	–32,3
Полтавська/Poltava Region	15,8	–11,4	20,5	–14,9	–7,5	–2,6
Рівненська/Rivne Region	–2,9	29,4	–2,3	–23,3	27,3	20,0
Сумська/Sumy Region	–6,8	19,5	–8,2	11,1	4,0	18,2
Тернопільська/Ternopil Region	5,6	–21,1	36,7	–22,0	31,3	16,7
Харківська/Kharkiv Region	–18,4	–16,1	42,3	–5,4	–25,7	–31,6
Херсонська/Kherson Region	32,1	10,8	–4,9	–23,1	6,7	14,3
Хмельницька/Khmelnytsky Region	–17,3	–16,3	27,8	26,1	–13,8	–3,8
Черкаська/Cherkasy Region	–4,2	0,0	6,5	–38,8	20,0	–25,0
Чернівецька/Chernivtsi Region	–6,7	–10,7	–12,0	72,7	–26,3	–6,7
Чернігівська/Chernihiv region	20,8	–24,1	–22,7	41,2	–8,3	–8,3
м. Київ/Kyiv	12,5	–11,1	4,2	–16,0	38,1	20,8

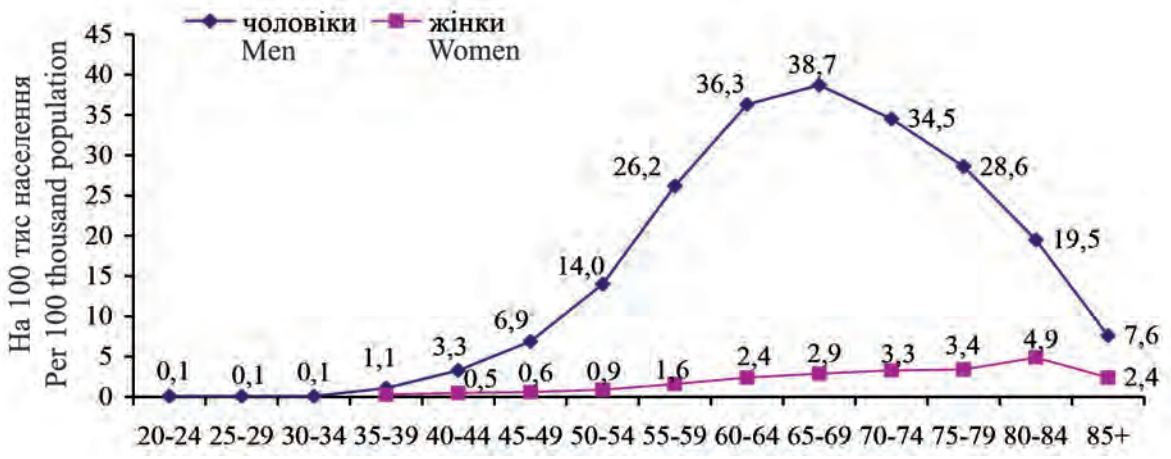


Рис. 3. Статево-вікові показники захворюваності на рак стравоходу у 2018 році по всій Україні за даними Канцер-реєстру
Fig. 3. Sex and age incidence rates of esophageal cancer in 2018 throughout Ukraine according to Cancer Registry data

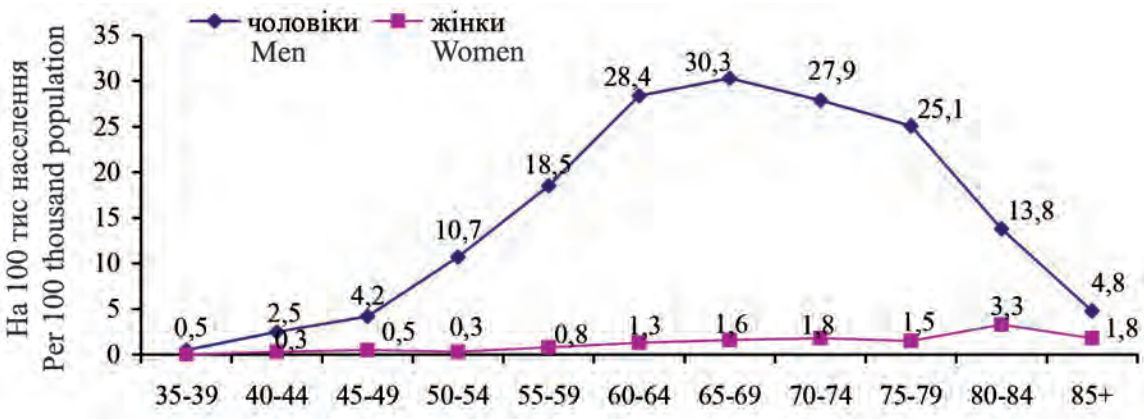


Рис. 4. Статево-вікові показники смертності від раку стравоходу у 2018 році по всій Україні за даними Канцер-реєстру
Fig. 4. Sex and age mortality rates from esophageal cancer in 2018 throughout Ukraine according to Cancer Registry data

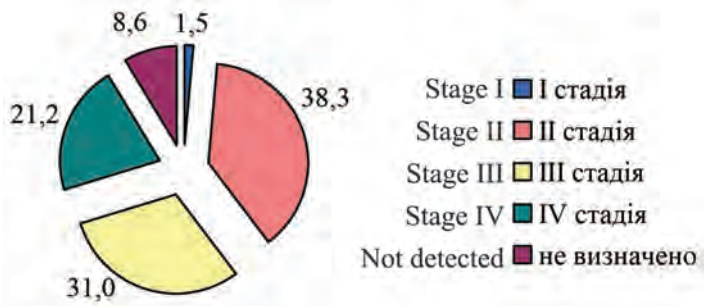


Рис. 5. Частота виявлення стадій раку стравоходу з вперше виявлених, % (2019 рік) по всій Україні за даними Канцер-реєстру
Fig. 5. Frequency of detecting esophageal cancer stages out of the first detected,% (2019) throughout Ukraine according to Cancer Registry data

У сучасному світі злоякісні новоутворення значною мірою визначають рівень здоров'я населення. Аналіз актуальної статистики в країні загалом та на регіональних рівнях є однім із перших кроків на шляху планування в напрямку покращання медичної допомоги онкологічним хворим. Прогнозуванням за допомогою віково-періодичного моделювання встановлено, що в 2022 році в Україні порівняно з 2012 роком відбудеться загальне збільшення кількості онкологічних захворювань на 17,8% [11].

Серед окремих форм раку слід відзначити особливості раку стравоходу. В структурі онкологічної захворюваності та смертності ця локалізація злоякісних утворень не посідає провідні місця. Водночас, динаміка стандартизованих показників захворюваності та смертності в Україні з урахуванням відповідних прогнозів вказує на стабільно складну ситуацію, що не змінюється останніми роками.

Загалом дані, що отримані нами, співпадають з основними тенденціями, які характеризують особливості перебігу раку стравоходу. Зокрема, показники захворюваності, смертності, гендерного та вікового розподілу цілком відповідають таким показникам оцінки тяжкості захворювання на рак стравоходу в Європі [12]. Суттєвий внесок в онкологічну захворюваність обумовлений збільшенням серед населення України старших вікових груп, ризик захворювання яких в 5–7 разів перевищує такий серед осіб молодшого віку. Чоловіча смертність від раку стійко перевищує жіночу у 2–2,5 рази.

Up to date, malignant neoplasms determine the level of health of the population. Analysis of current statistics in the country as a whole and at the regional level is one of the first steps towards planning to improve health care for cancer patients. Prediction using age-periodic modeling shows that in 2022 in Ukraine, compared to 2012, there will be an overall increase in the number of cancer cases by 17.8% [11].

A special attention among cancer forms should be paid to esophageal cancer. This localization of malignant tumors does not occupy a leading place in the structure of cancer morbidity and mortality. At the same time, the dynamics of standardized indicators of morbidity and mortality in Ukraine, taking into account the relevant forecasts, indicates a consistently difficult situation that has not been changing in recent years.

In general, the data obtained match the main trends characterizing the features of esophageal cancer. In particular, the rates of morbidity, mortality, gender and age distribution fully correspond to such rates of the burden assessment of esophageal cancer in Europe [12]. A significant contribution to cancer incidence is made by the increase among the population of Ukraine of older age groups, the risk of which is 5–7 times higher than that among younger people. Male cancer mortality is steadily 2–2.5 times higher than female.

Therefore, an urgent need to review strategies to identify patients with early esophageal cancer does exist. Cavitary surgeries can often lead to the disability of such patients. Modern endoscopic techniques make it possible

Отже, є нагальна потреба переглянути тактику з виявлення пацієнтів на ранній стадії раку стравоходу. Порожнинні оперативні вручання часто можуть призводити до інвалідизації таких пацієнтів. Сучасні ендоскопічні методики дозволяють реалізувати локальну санацію слизової оболонки стравоходу без важких наслідків щодо відновлення фізичного здоров'я людини. Наближення до розуміння ідентифікації етіологічного чинника або розробка молекулярно-генетичних маркерів раку стравоходу можуть бути використані щодо профілактики, доклінічної діагностики та генної терапії на ранніх стадіях канцерогенезу.

ВИСНОВКИ

Встановлена стабільність рівня показників захворюваності та смертності на рак стравоходу серед населення України у період 2014–2019 рр. з незначними регіональними диспропорціями. Результати об'єктивного аналізу проблеми раку стравоходу в Україні є необхідною передумовою щодо планування відповідних лікувально-профілактичних заходів боротьби з онкологічними захворюваннями в майбутньому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018. Vol. 68(6). P. 394–424. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21492
2. Pennathur A., Gibson M. K., Jobe B. A., Luketich J. D. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013. Vol. 381(9864). P. 400–412. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6
3. Enzinger P. C., Mayer R. J. Esophageal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003. Vol. 349(23). P. 2241–2252. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra035010
4. Bird-Lieberman E. L., Fitzgerald R. C. Early diagnosis of oesophageal cancer. *British journal of cancer*. 2009. Vol. 101(1). P. 1–6. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605126
5. Jankowski J., Barr H., Wang K., Delaney B. Diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010. Vol. 341. 4551 p. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.c4551
6. Cavallin F., Scarpa M., Cagol M., Alfieri R., Ruol A., Chiarion Sileni V., Rugge M., Ancona E., Castoro C. Time to diagnosis in esophageal cancer: a cohort study. *Acta oncologica*. 2018. Vol. 57(9). P. 1179–1184. DOI: https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1457224
7. Gupta B., Kumar N. Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus. *European journal of cancer prevention*. 2017. Vol. 26(2). P. 107–118. DOI: https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000249
8. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015. Vol. 65(2). P. 87–108. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21262

to carry out local remediation of the esophageal mucosa without serious consequences to restore physical health. Approaching the identification of etiological factors or developing molecular genetic markers of esophageal cancer can be used for prevention, preclinical diagnosis and gene therapy at the early stages of carcinogenesis.

CONCLUSIONS

The consistency of the morbidity and mortality levels of esophageal cancer among the population of Ukraine during 2014-2019 with insignificant regional disparities has been established. The findings of an objective analysis of the problem of esophageal cancer in Ukraine is a necessary prerequisite for planning appropriate treatment and prevention measures to combat cancer in the future.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018;68(6):394–424. (In English). DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21492
2. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864):400–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6
3. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *The New England journal of medicine.* 20034;349(23):2241–52. (In English). DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra035010
4. Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. *British journal of cancer.* 2009;101(1):1–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605126
5. Jankowski J, Barr H, Wang K, Delaney B. Diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *BMJ (Clinical research ed.). BMJ*. 2010;341:4551. (In English). DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.c4551
6. Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Chiarion Sileni V, Rugge M, Ancona E, Castoro C. Time to diagnosis in esophageal cancer: a cohort study. *Acta oncological*. 2018;57(9):1179–84. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1457224
7. Gupta B, Kumar N. Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus. *European journal of cancer prevention*. 2017;26(2):107–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000249
8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer j ournal for clinicians.* 2015;65(2):87–108. (In English). DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21262

9. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. Cancer in Ukraine, Ukrainian cancer registry statistics, “Cancer in Ukraine”, 2014–2019. Vol. 16–21 URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm
10. Ryzhov A., Bray F., Ferlay J., Fedorenko Z., Goulak L., Gorokh Y., Soumkina O., Znaor A. Evaluation of data quality at the National Cancer Registry of Ukraine. *Cancer Epidemiology*. 2018. Vol. 53. P. 156–165. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.02.002
11. Ryzhov A., Bray F., Ferlay J., Fedorenko Z., Goulak L., Gorokh Y., Soumkina O., Michailovich Y., Znaor A. Recent cancer incidence trends in Ukraine and short-term predictions to 2022. *Cancer Epidemioogyl.* 2020. Vol. 65. 101663 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101663
12. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., Gavin A., Visser O., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer.* 2018. Vol. 103. P. 356–387. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005

9. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. Cancer in Ukraine, Ukrainian cancer registry statistics, “CancerinUkraine”,2014–2019.Vol.16–21.(InEnglish). URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm
10. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Y, Soumkina O, Znaor A. Evaluation of data quality at the National Cancer Registry of Ukraine. *Cancer Epidemiology*. 2018;53:156–65. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.02.002
11. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Y, Soumkina O, Michailovich Y, Znaor A. Recent cancer incidence trends in Ukraine and short-term predictions to 2022. *Cancer Epidemiology*. 2020;65:101663. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101663
12. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer.* 2018;103:356–87. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005

Перспективи подальших досліджень

Провести дослідження стосовно причин регіональних диспропорцій рівня показників захворюваності і смертності від раку стравоходу в Україні для планування профілактичних заходів для запобігання даного захворювання.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Prospects for further research are related to studying the health of certain population groups in Ukraine.

Studying the causes of regional disparities in esophageal cancer incidence and mortality rates in Ukraine to plan preventive measures.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the State budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Щербиніна Марина Борисівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара; пр. Д. Яворницького, буд. 35, корпус 4, кімн. 205, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: scherbinina@ua.fm
моб.: +38 (067) 780-42-31

Внесок автора: *розробка концепції дослідження, корегування виконаної роботи, затвердження остаточної версії, яка здається в друк.*

Соловйова Наталя Євгенівна – аспірант кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара; пр. Д. Яворницького, буд. 35, корпус 4, кімн. 205, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: oncodept.solovyova.n@gmail.com
моб.: +38 (067) 562-85-10

Внесок автора: *розробка дизайну дослідження; збір, обробка та аналіз інформації; статистичне опрацювання отриманих даних; підбір літературних джерел, написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Shcherbynina Maryna Borysivna – MD, Professor, General Medicine Department with Physical Therapy course at Oles Honchar Dnipro National University; 35, D. Yavornytskoho Ave., building 4, room 205, Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: scherbinina@ua.fm
ph: +38 (067) 780-42-31

Author contributions: *study concept development, editing the work performed, approval of the final version to be published.*

Solovyova Natalia Yevhenivna – Graduate student, General Medicine Department with Physical Therapy course at Oles Honchar Dnipro National University; 35, D. Yavornytskoho Ave., building 4, room 205, Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: oncodept.solovyova.n@gmail.com
ph: +38 (067) 562-85-10

Author contributions: *study design development; collecting, processing and analyzing information; statistical processing the obtained data; literature sourcing, writing the article.*

Відповідальний випусковий *Ф.В. Гладких*
Редактор випуску *Т.Г. Золотарьова*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар,*
Н.М. Волошина,
А.Ю. Праско
Технічний редактор та комп'ютерна верстка *Л.Ю. Свєтайло*

Макет виготовлено
у відділі наукової організації розвитку радіологічної допомоги населенню
Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, 61024, Україна
тел.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
http://ukroj.com/

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 18,13.
Наклад 100 пр. Зам. №

Віддруковано у типографії ТОВ «Золоті сторінки»
вул. Маршала Бажанова, 28, м. Харків, Україна, 61002
тел./факс: +38 (057) 701-0-701
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 7185 від 11.11.2020 р.

Responsible for edition *F. V. Hladkykh*
Issue Editor *T. G. Zolotarova*
Literary Editors *T. I. Kobzar,*
N. M. Voloshyna,
A. Yu. Prasko
Technical Editor & Desktop publishing *L. Yu. Svietailo*

The mock-up made at
Department of Scientific Arrangement of Development of Radiological Care for the population
at State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024
тел.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
http://ukroj.com/

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 18,13.
An edition of one hundred copies. Order №

Printed by Zoloti Storinky LLC
28 Marshala Bazhanova Str., Kharkiv, Ukraine, 61002
ph/fax: +38 (057) 701-0-701
Certificate of registration in the State Register
of publishers, manufacturers and distributors of printed products ДК No 7185, 11/11/2020.