

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ
ІМ. Р.Є.КАВЕЦЬКОГО**

ОЛІЙНИК ЕДУАРД ВАЛЕНТИНОВИЧ

УДК 616.33-006.6-085.28 + 615.849.1

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА З
ЗАСТОСУВАННЯМ МЕЛАТОНІНУ, ВІТАМІНІВ А І Е**

(клініко-експериментальне дослідження)

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Сенютович Роман Васильович,
завідувач кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Шляховенко Володимир Олексійович,
завідувач відділу ензимології пухлин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України;

доктор медичних наук, професор
Чорний В'ячеслав Олександрович,
головний науковий співробітник відділу абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України.

Провідна установа – Київська медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра онкології, м. Київ.

Захист дисертації відбудеться 25 січня 2006 року о 13 годині 30 хвилин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.155.01 в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України за адресою: 03022, м. Київ, вул. Васильківська, 45.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького НАН України.

Автореферат розісланий 22 грудня 2005 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

Н.В. Бородай

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В теперішній час проблема раку шлунка набуває все більшої актуальності, що зумовлено зростанням його розповсюдженості у світі. Частота раку шлунка складає біля 15% серед злоякісних новоутворень та 50% серед пухлин шлунково-кишкового тракту. 5-річна виживаність оперованих хворих складає в середньому 35-40% і не може задовольнити онкологів (Macdonald J.S., 2001, Carboni F., 2005). В той же час, в ряді спеціалізованих клінік при застосуванні комплексного лікування 5-річна виживаність оперованих хворих збільшується до 70% (Siewert J.R., 1999).

Хірургічний метод до сьогодні залишається основним в лікуванні хворих на рак шлунка, але досягнути високих показників виживаності при застосуванні лише оперативного лікування неможливо. Майже у 80% хворих на місцевопоширений рак навіть після резекції шлунка в об'ємі R0 виникають рецидиви (Черный В.А., 1989, Meyerhardt J.A., 2003). За допомогою лише радикальної операції важко досягнути зниження частоти рецидивів. Так, за даними Щепотіна І.Б. (1995) рецидиви виникали у 45% хворих після резекції шлунка і тільки у 53,5% пацієнтів була можливість проведення повторної радикальної операції, у решти хворих виконували паліативні втручання. За даними Zieren H.U. (1995) рецидиви спостерігалися у 30% радикально оперованих хворих. Macdonald J.S. (2001) виявив рецидиви у 50-90% випадків після радикальних резекцій шлунка. Незадовільні результати щодо виживаності радикально оперованих хворих – 5-річна виживаність радикально оперованих хворих зі стадіями раку шлунка T₂-T₄ складає менше 50% (Zacherl J., 2000). Незадовільні результати застосування тільки оперативних втручань при раку шлунка зумовили пошук додаткових засобів, які б сприяли підвищенню ефективності лікування. Тому все більше онкологів надають перевагу комплексному лікуванню хворих, що включає застосування хіміотерапії та променевої терапії як у доопераційному, так і у післяопераційному періоді. При застосуванні хіміопроменевої терапії хворих на рак шлунка можливо знизити частоту рецидивів і покращити віддалені результати лікування хворих (Черный В.А., 1989, Щепотин И.Б., 2000, Dickson J.L., 2004).

Ефективність хіміопроменевої терапії у хворих на рак шлунка оцінюється з різних, інколи протилежних позицій. Одні автори відмічають подовження тривалості життя оперованих хворих, а інші – навіть збільшення смертності в перші два роки після операції (Arcangeli G., 2002, Ajani J.A., 2004, Macdonald J.S., 2004).

Хіміопроменеве лікування хворих на рак шлунка в Україні використовується тільки в поодиноких клініках. Немає єдиної думки щодо вибору стратегії терапії – застосування до- чи післяопераційного хіміотерапевтичного лікування та опромінення, суперечності існують щодо доз опромінення та вибору хіміопрепаратів. Хіміопроменеве лікування може призводити до низки ускладнень, які вимагають перерви або відміни курсу лікування та призводять до зниження його ефективності (Коссэ В.А., 1990). Зуй В.С. (1995) відмітив появу ускладнень при доопераційній променевої терапії хворих на рак шлунка за схемою динамічного фракціонування у 30-40% хворих. В роботах зарубіжних вчених частота цих ускладнень залишається досить високою, сягаючи 30-80% (Leong T., 2003, Klautke G., 2004). Мало вивчені питання реабілітації після проведення комбінованої хіміопроменевої терапії та профілактики ускладнень цього лікування. У роботах

зарубіжних онкологів останніх років показано, що хіміопроменева терапія при раку шлунка підвищує виживаність у невеликих межах – на 10-15% (Macdonald J.S., 2001, Back M.F., 2003). Зростання частоти ускладнень як після променевої терапії, так і у післяопераційному періоді призводить до необхідності корекції протоколу лікування та пошуку шляхів зменшення ускладнень цієї терапії. Особливо суперечливими залишаються питання щодо ефективності застосування різних полів опромінення, при цьому перевагу надають включенню у поле опромінення шляхів регіонарного лімфовідтоку (Caundry M., 2001, Smalley S.R., 2002, Tepper J.E., 2002).

При проведенні хіміопроменевої терапії виникає активація процесів пероксидного окислення ліпідів та водночас знижується активність антиоксидантних систем, що призводить до посилення синдрому ендогенної інтоксикації. Тому важливо підібрати комплекс препаратів з антиоксидантною та радіопротекторною діями. Такі властивості має мелатонін, який виступає перехоплювачем вільних радикалів, імуномодулятором, регулятором біоритмів та водночас сильним антиоксидантом (Vijayalaxmi, 2002). Тому поєднання мелатоніну з іншими антиоксидантними засобами (вітамін А і Е) могло би мати позитивний ефект при проведенні хіміопроменевої терапії (Guttekin F., 2001, Rosales-Corral S., 2003).

Радіопротекторний ефект мелатоніну показаний в роботах Karbownik M. (2000, 2001), Reiter R.J. (2002, 2003), Tan D.X. (2002, 2003). Однак, вплив мелатоніну при проведенні хіміопроменевої терапії у хворих на рак шлунка залишається не вивчений, не розроблені також схеми застосування цього препарату.

Таким чином, актуальність вибраної теми обумовлена значною частотою ускладнень хіміопроменевого лікування хворих на рак шлунка, недостатньою ефективністю цього лікування і необхідністю пошуку нових схем супровідної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії Буковинського державного медичного університету: “Оптимізація діагностики і хіміопроменевого лікування злоякісних пухлин шлунка, легенів, прямої кишки, меланоми шкіри та молочної залози із застосуванням фітопрепаратів та антиоксидантних комплексів з мелатоніном” (№ Державної реєстрації 01.01V005246, шифр теми ІН.18.00.0001.01).

Мета дослідження. Покращити результати хіміопроменевої терапії у хворих на рак шлунка шляхом застосування мелатоніну, вітамінів А і Е.

Завдання дослідження:

1. Вивчити в експерименті на щурах вплив опромінення органів, що розташовуються в ділянці епігастрію (шлунок, печінка, селезінка, нирки) на стан процесів пероксидного окислення ліпідів і білків, протеолізу, зокрема фібринолізу.
2. Дослідити в експерименті на щурах вплив мелатоніну та вітамінів А і Е при опроміненні великими фракціями органів, що розташовуються в ділянці епігастрію, на стан про- і антиоксидантної системи, протеолізу, зокрема фібринолізу, білків крові, слизової оболонки шлунка, печінки, селезінки, нирок.

3. Проаналізувати результати застосування нео- та ад'ювантної хіміопроменевої терапії хворих на рак шлунка без опромінення зон регіонарного метастазування; порівняти результати комбінованої терапії з результатами оперативного лікування з ад'ювантною хіміотерапією 5-фторурацилом.
4. Розробити протокол лікування хворих на рак шлунка з застосуванням доопераційної хіміопроменевої терапії великими та дрібними фракціями та післяопераційної хіміопроменевої терапії з опроміненням зон регіонарного метастазування.
5. Оцінити стан якості життя, ближні та віддалені результати лікування хворих на рак шлунка при проведенні хіміопроменевої терапії та застосуванні мелатоніну, вітамінів А і Е.
6. Проаналізувати стан про- та антиоксидантної систем при застосуванні хіміопроменевої терапії хворих на рак шлунка з опроміненням зон регіонарного метастазування на фоні мелатоніну, вітамінів А і Е.

Об'єкт дослідження: Хворі на рак шлунка та білі лабораторні щури лінії Вістар.

Предмет дослідження: Показники загальноклінічних та біохімічних аналізів крові, коагулограми, стан пероксидного окислення ліпідів і білків, антиоксидантної системи, показники якості життя та показники виживаності хворих на рак шлунка за умов застосування хіміопроменевої терапії з мелатоніном, вітамінами А і Е та без використання останніх.

Методи дослідження: загальноприйняті клінічні, клініко-лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма), методи дослідження про- та антиоксидантної систем, протеолізу, зокрема фібринолізу, рентгенологічні та статистичні методи з визначенням середньої величини (M), середньої похибки (m), критерію Стьюдента (t) та непараметричних критеріїв Уїлкоксона та Манна-Уїтні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше в експерименті показаний антиоксидантний та антипротеолітичний ефекти мелатоніну з вітамінами А і Е при опроміненні епігастрію великими фракціями.

Виявлено, що застосування мелатоніну та вітамінів А і Е запобігає зниженню кількості лейкоцитів та еритроцитів у периферичній крові та проявляє антиоксидантну дію при проведенні хіміопроменевої терапії з опроміненням зон регіонарного метастазування у хворих на рак шлунка.

Показана мала ефективність доопераційної променевої терапії з опроміненням пухлини шлунка без включення зон регіонарного метастазування та хіміотерапії 5-фторурацилом при комплексному лікуванні хворих на рак шлунка.

Вперше встановлено, що комбіноване застосування мелатоніну та вітамінів А і Е під час проведення хіміопроменевої терапії сприяє покращанню якості життя, переносимості лікування у хворих та віддалених результатів терапії (збільшення 3-річного виживання на 6% у неоперованих хворих).

Практичне значення одержаних результатів. Результатами експериментальних та клінічних досліджень доведено, що мелатонін та вітаміни А і Е доцільно включити у комплекс лікування хворих на рак шлунка, як простий, доступний, економічно виправданий і ефективний метод для підвищення ефективності та зниженні токсичності хіміопроменевої терапії у хворих на рак шлунка. У хворих на рак шлунка при T₁-T₂ ефективним є диференційоване застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії великими фракціями, при T₃-T₄ – дрібними фракціями, та

ад'ювантної хіміопроменевої терапії при наявності протипоказань до проведення хіміопроменевої терапії у доопераційному періоді. При проведенні хіміопроменевої терапії у хворих на рак шлунка доцільним є включення зон регіонарного метастазування у поле опромінення.

Впровадження в практику. Результати дослідження впроваджені у практику профільних відділень у 4 областях України (Чернівецькій, Івано-Франківській, Рівненській, Житомирській) та в м. Києві. За матеріалами дисертації розроблений спосіб підвищення ефективності лікування раку шлунка (Деклараційний патент України на винахід №45207А від 15.03.2002 р.). Основні положення дисертації використовуються у лекціях та практичних заняттях студентів кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автор особисто проаналізував вітчизняну та зарубіжну літературу за темою дисертації, сформулював завдання, вибрав об'єм та адекватні методи дослідження. Автор самостійно провів аналіз архівних даних з лікування хворих на рак шлунка. Оцінював стан якості життя, приймав участь в оперативних втручаннях, диспансеризації хворих, впровадив спосіб захисту організму хворих від токсичного впливу хіміопроменевої терапії шляхом застосування мелатоніну та вітамінів А і Е, провів статистичну обробку отриманих результатів. Автор особисто виконав експериментальні дослідження, проаналізував та узагальнив одержані результати досліджень, сформулював висновки, розробив практичні рекомендації та самостійно підготував наукові матеріали до публікації.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені на: щорічних науково-практичних конференціях Буковинського державного медичного університету (2002-2005 рр.); IV республіканській науково-практичній конференції молодих онкологів України "Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології" (Київ, 2001 р.); II Всеукраїнському з'їзді терапевтичних радіологів та радіаційних онкологів (Луцьк, 2001 р.); XLV підсумковій регіональній науково-практичній конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2002 р.); V Українській конференції молодих вчених, присвяченій пам'яті В.В. Фролькіса (Київ, 2004 р.); науково-практичній конференції "Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань" (Чернівці, 2004 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 7 одноосібних, в тому числі 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 3 тезах наукових конференцій, отримано один деклараційний патент на винахід та інформаційний лист, затверджений МОЗ України.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 196 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, клінічної характеристики хворих, експериментальних досліджень, клінічних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 83 таблицями і 6 рисунками. Список літератури налічує 84 вітчизняних і 212 іноземних джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень. Експериментальні дослідження проведені на 90 дорослих безпородних білих щурах-самцях масою 190-210 г. Утримання тварин та робота з ними здійснювалися відповідно до міжнародно прийнятих правил проведення робіт з експериментальними тваринами. Тварин було поділено на 5 груп. Тварини першої групи (18 щурів) були інтактними і служили контролем. До другої групи увійшли 15 щурів, яким перорально через зонд вводили мелатонін (суспензію препарату „Віта-мелатонін” фірми „Дарниця”) в дозі 10 мг/кг маси тіла один раз на добу (всього 5 разів) – тварин забивали після закінчення введення мелатоніну. У щурів третьої групи (21 тварина) опромінювали ділянку епігастрію полем 4x4 см, разовою вогнищевою дозою 5 Гр щоденно протягом 4 днів на апараті “АГАТ Р1У” з енергією випромінювання 1,25 МеВ, перорально вводили фізіологічний розчин із розрахунку 1 мл/100 г маси тіла тварини. Забій проводили після закінчення опромінення та через 7 і 14 днів після закінчення опромінення. Четвертій групі щурів (22 тварини) на фоні опромінення перорально вводили мелатонін у дозі 10 мг/кг за день до початку опромінення та протягом усього його курсу. Щури п’ятої групи (14 тварин) протягом курсу опромінення отримували перорально вітамін А у дозі 10000 МО/кг маси тіла, вітамін Е у дозі 100 мг/кг маси тіла та мелатонін у дозі 10 мг/кг маси тіла через зонд напередодні променевої терапії і щоденно за 1 год до сеансу опромінення протягом всього його курсу.

Після забою тварин під легким ефірним наркозом із печінки, шлунка, нирок та селезінки готували супернатант для аналізу показників про- та антиоксидантної системи та показників протеолітичної, зокрема фібринолітичної активності органів та плазми крові.

У цільній крові, плазмі, еритроцитах та супернатантах печінки визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Стальная И.Д., 1977); окисномодифікованих білків (ОМБ) за реакцією окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням забарвлених продуктів (Мещишен І.Ф., 1998); відновленого глутатіону (ВГ) за реакцією окислення ВГ йодноватокислим калієм з виділенням вільного йоду, що дає з розчином крохмалю блакитне забарвлення (Мещишен И.Ф., 1983); активність супероксиддисмутази (СОД) (Чевари С., 1985); глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) (Захарьин Ю.Л., 1967); глутатіонредуктази (ГР) (Beutler E., 1969) та вміст церулоплазміну (ЦП) за окисленням п-фенілендіаміну (Колб В.Г., 1982). У супернатантах шлунка визначали аналогічно вміст МДА, ОМБ, ВГ, Г-6-ФДГ, ГР, активність каталази (К) за реакцією розщеплення стійкого забарвленого комплексу, що утворюється при взаємодії пероксиду водню з солями молібдену (Корольок М.А., 1988). Концентрацію білка визначали за Lowry (1951).

Стан фібринолітичної активності плазми та супернатантів шлунка, печінки, селезінки, нирок визначали за реакцією з азофібрином – вивчали неферментативну фібринолітичну активність (НФА), ферментативну фібринолітичну активність (ФФА), сумарну фібринолітичну активність (СФА) (Кухарчук О.Л., 1996). Протеолітичну активність плазми крові та супернатантів вивчали за лізісом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Веремеенко К.Н., 1988).

Проведений аналіз історій хвороб, операційних протоколів та патогістологічних заключень у 403 хворих на рак шлунка, оперованих в Чернівецькому обласному онкологічному диспансері з

1995 по 2000 рр., з них у 203 пацієнтів проведені радикальні операції, у 200 – паліативні. 113 хворих отримували хіміопроменеву терапію без опромінення зон регіонарного метастазування, контрольною групою служили 290 хворих на рак шлунка, яким проведене лише оперативне втручання. Опромінення проводили “вузькими” полями, які захоплювали пухлину і 2 см тканин поза її межами, на апараті “АГАТ-Р1У” і поєднували з внутрішньовенним введенням 5-фторурацилу по 0,5 г за 1 год до початку променевої терапії (сумарна доза 5-фторурацилу складала 3,5-4,0 гр).

Серед радикально оперованих хворих 64 одержували променеву терапію, з них у 45 проведена неoad’ювантна променева терапія (у 32 – великими фракціями, у 13 – дрібними фракціями), а у 19 ад’ювантна променева терапія дрібними фракціями. Серед 200 хворих, яким проведені паліативні операції (гастроентероанастомоз, експлоративна лапаротомія), 49 отримували променеву терапію, з них у 37 проведена неoad’ювантна променева терапія (у 14 – великими фракціями, у 23 – дрібними фракціями), а у 12 – ад’ювантна променева терапія дрібними фракціями. За локалізацією пухлини, віком, статтю, стадією, ускладненнями хвороби, гістологічною структурою опромінені та неопромінені хворі суттєво не відрізнялися між собою.

Опромінення пухлини шлунка з зонами регіонарного метастазування проведене у 103 хворих на рак шлунка, з них 60 хворих отримували мелатонін (3 мг тричі на день), вітамін А (100000 МО тричі на день) і вітамін Е (20%-ний розчин) 2 мл підшкірно, а 43 хворих отримували лише хіміопроменеву терапію без антиоксидантів. “Контрольну” групу склали 20 здорових осіб, віком від 36 до 65 років.

У 29 хворих проводили доопераційну променеву терапію великими фракціями (5 разів по 5 Гр щоденно до сумарної вогнищевої дози 25 Гр), у 74 – дрібними фракціями (5 разів на тиждень по 2 Гр до сумарної вогнищевої дози 40-45 Гр), із них у 18 пацієнтів після операції, у 17 – до операції. 39 хворих не були оперовані з тих чи інших причин та отримували променеву терапію дрібними фракціями.

Пухлини частіше локалізувалися в тілі шлунка (46,5% у хворих, які отримували хіміопроменеву терапію; 36,9% у хворих, які отримували хіміопроменеву терапію з антиоксидантами) та в антральному відділі (39,6% та 36,7% відповідно). Серед хворих, які отримували хіміопроменеву терапію, частіше виявлялася III стадія раку шлунка (16 хворих), у хворих, які отримували хіміопроменеву терапію на фоні мелатоніну та вітамінів А і Е та лише оперованих хворих – IV стадія (27 та 79 хворих відповідно). За гістологічним типом пухлин в усіх групах частіше були аденокарциноми (67,4% серед хворих, які отримували хіміопроменеву терапію, 78,3% серед хворих, які отримували хіміопроменеву терапію з антиоксидантами та 61,9% серед лише оперованих хворих). У більшості оперованих хворих виконували субтотальну резекцію шлунка за Більрот II у модифікації Гофмейстера-Фінстерера. Серед хворих, які отримували хіміопроменеву терапію без антиоксидантів, радикальна гастректомія виконана лише у чотирьох хворих (у двох за Гіляровичем, у двох за Бондарем). Серед хворих, які отримували хіміопроменеву терапію на фоні мелатоніну та антиоксидантів, у 14 хворих виконана гастректомія (у 8 за Гіляровичем, у 2 за Бондарем, в одного за Ру і 3 комбіновані гастректомії з видаленням селезінки).

Клінічне обстеження включало детальне вивчення даних анамнезу, фізикальне обстеження, клініко-лабораторні, біохімічні, інструментальні, рентгенологічні дослідження та оцінка показників якості життя.

Для виконання загального аналізу крові, біохімічних досліджень та коагулограми кров у хворих брали з ліктьової вени вранці натщесерце. Визначення біохімічних показників в плазмі крові та в еритроцитах проводилось до лікування (1-2 доба госпіталізації) та після проведеного лікування (наступний день після останнього сеансу променевої терапії).

Вміст молекулярних продуктів пероксидного окислення ліпідів – ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених трієнів крові хворих проводили за Волчегорским И.А. (1989). Визначення вмісту МДА в еритроцитах та плазмі крові проводили за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Владимиров Ю.А., 1972). Вміст ВГ визначали за Травиною О.В. (1955). Активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіон-S-трансферази (ГСТ) вивчали за методом Мещишена И.Ф. (1982, 1987). Активність СОД визначали за Fried R. (1975). Активність К визначали за Королюк М.А. (1988). Вміст у крові молекул середньої маси (МСМ) визначали за Габриэлян Н.И. (1984). Інтенсивність ОМБ у сироватці крові визначали за Дубининою Е.Е. (1995). Вміст у сироватці крові ЦП визначали за методом Ревіна М.І. (1982). Сіалові кислоти плазми крові визначали орциновим методом (Анашавили А.Ц., 1968).

Для оцінки змін показників якості життя опромінених хворих розроблена анкета-опитувальник на основі карти якості життя медичного університету Лондона (Lee C.R., 1992). Основними показниками якості життя, що оцінювалися, були відчуття нудоти, частота блювання, апетит, наявність болю, сон, настрої, загальне самопочуття, активність хворого, почуття стомлення, дратівливість, головний біль, сконцентрованість, зовнішній вигляд. Зміну кожного показника оцінювали за чотирибальною шкалою.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за методом варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M) та середньої похибки (m) з використанням критерію Стьюдента та непараметричних критеріїв Уїлкоксона та Манна-Уїтні. Статистичну обробку матеріалу проведено на ПЕОМ з використанням пакету програм “Statistica 5.5”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Опромінення великої ділянки епігастрію у щурів призводило до посилення процесів ліпопероксидації плазми крові та опромінених органів (печінка, шлунок, селезінка, нирки), що проявлялося у вірогідному підвищенні кінцевого продукту ПОЛ. Рівень МДА еритроцитів, печінки та шлунка був вірогідно підвищеним порівняно з групою контрольних тварин на 18,3%, 80,4% і 99,5% відповідно (рис. 1). Вільні радикали, які утворювалися при дії іонізуючого випромінювання, стимулювали окислення бокових ланцюгів амінокислот, що призводило до збільшення рівня окисномодифікованих білків.

Опромінення суттєво виснажувало антиоксидантний захист, що проявлялося у вірогідному зниженні рівня ВГ еритроцитів на 33,3%, ЦП плазми крові на 34,7%, СОД цільної крові на 21,0% та печінки на 34,9%. Зниження глутатіонредуктазної активності та рівня ВГ може спричиняти порушення функціонування глутатіонової системи. Компенсаторне підвищення активності Г-6-

ФДГ на 32,4% можна розглядати як захисну реакцію, оскільки при цьому зростає синтез НАДФН, необхідного для знешкодження вільних радикалів та для відновлення глутатіону. Зниження активності СОД може спричинити підвищення рівня супероксиданіонрадикалу, який, будучи родоначальником інших активних форм кисню, призведе до посилення швидкості процесів пероксидного окислення ліпідів та білків.

Рис. 1. Вплив мелатоніну та опромінення на вміст малонового діальдегіду в еритроцитах та органах опроміnenних щурів через 24 год після опромінення, n=15

Виявлено, що проведення опромінення на фоні введення мелатоніну, вітамінів А і Е призводило до нормалізації порушених показників ПОЛ та антиоксидантної системи плазми крові та опроміnenних органів (табл. 1). Виявлено також, що крім прямого знешкодження вільних радикалів, мелатонін може призводити до зростання активності антиоксидантних ферментів.

Таблиця 1

Показники антиоксидантного стану шлунка щурів за умов дії опромінення та мелатоніну через 24 год після опромінення (M±m, n=15)

Групи	ВГ, мкмоль/г тканини	Г-6-ФДГ, мкмоль/хв·мг білка	ГР, мкмоль/хв·мг білка	Каталаза, нмоль/хв·г тканини
Контроль	5,8±0,10	2,4±0,10	1,3±0,09	0,5±0,01
Мелатонін	6,6±0,10**	2,4±0,08	1,7±0,10*	0,5±0,01
Опромінення	3,8±0,13**	3,9±0,09**	1,0±0,07**	0,9±0,01**
Опромінення + мелатонін	5,2±0,06** ##	2,6±0,11 ##	1,5±0,12 ##	0,4±0,01** ##

Примітка. * – Різниця між контролем і дослідними групами є вірогідною, $p \leq 0,05$.

** – Різниця між контролем і дослідними групами є вірогідною, $p \leq 0,01$.

– Різниця між опроміnenними тваринами, що отримували мелатонін, і тільки опроміnenними щурами є вірогідною, $p \leq 0,01$.

Хіміопроменева терапія, за нашими даними, призводила до посилення процесів протеолізу, зокрема фібринолізу, в крові та тканинах. Виявлено, що проведення променевої терапії посилювало СФА, НФА і ФФА, а також протеолітичну активність за азоальбуміном, азоказеїном та азоколом плазми крові та опроміnenних органів (ПА плазми за азоальбуміном на 41,9%, ПА за азоказеїном – на 71,0%, ПА за азоколом – на 183,3%, СФА – на 92,3%, НФА – на 85,7%, ФФА – на

100,0%). Посилення протеолізу веде до порушення загоєння анастомозів при застосуванні доопераційного опромінення, чим можна пояснити більшу частоту неспроможності анастомозів у опромінених хворих.

Після проведення курсу неоад'ювантної променевої терапії, за нашими даними, зростала кількість післяопераційних ускладнень, особливо неспроможність швів анастомозів, однією з причин якої було посилення лізису фібрину та колагену, які утворюються між зшитими петлями кишечника. Отримані дані вказують на можливий механізм виникнення цих ускладнень саме на 7-10-й дні після променевої терапії. Оскільки мелатонін має антипротеолітичну, зокрема антифібринолітичну дію, його використання в комплексі неоад'ювантної променевої терапії могло би зменшити ризик виникнення ускладнень.

Введення мелатоніну, вітамінів А і Е нормалізувало зміни протеолітичної, зокрема фібринолітичної активності після променевої терапії. Одним із механізмів цього може бути зниження рівня пероксидного окислення білків, внаслідок чого знижується їх розпад протеазами. Застосування мелатоніну було майже таким же ефективним, як і його комбінація з вітамінами А і Е.

Отримані дані свідчать про те, що мелатонін має антипротеолітичну, зокрема антифібринолітичну дію і здатний нормалізувати підвищені процеси протеолізу у плазмі крові та органах опромінених тварин. Мелатонін здатний збільшувати чутливість тромбопластину до VII фактора згортання крові, що стимулює утворення тромбіну, а разом з тим і фібрину. Як наслідок зниження фібринолізу крові та блокування тканинного активатора плазміногену мезотеліоцитів інгібіторами, знижувалася тканинна фібринолітична активність та зменшувався протеоліз за азоколом. Отже, при зниженні активності плазміну і особливо збільшенні активності фібринстабілізуючого фактора настає прискорення організації фібрину. Це може сприяти кращому та швидшому загоєнню анастомозів після проведення неоад'ювантної променевої терапії у хворих на рак шлунка.

При проведенні клініко-статистичного аналізу виявлено, що хіміопроменева терапія без опромінення зон регіонарного метастазування не погіршувала показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та коагулограми. Однак виживаність вірогідно не відрізнялася у групі хворих, які отримували хіміопроменеву терапію з включенням у поле опромінення лише первинної пухлини і 2 см поза її межами, і у хворих, які були тільки оперовані. 5-річна виживаність радикально оперованих хворих на рак шлунка, які отримували хіміопроменеву терапію, складала $26,4 \pm 6,7\%$, у хворих, які були тільки оперовані – $25,4 \pm 4,7\%$. Медіана тривалості життя у обох групах складала відповідно 1,84 та 1,77 року. 2-річна виживаність паліативно оперованих хворих, які отримували хіміопроменеву терапію без опромінення зон регіонарного метастазування, складала $20,4 \pm 6,7\%$, і відповідно у хворих без променевої терапії – $14,7 \pm 3,1\%$, але ці дані статистично невірогідні. Медіана тривалості життя у групі опромінених хворих складала 0,7 року, а у неопромінених – 0,6 року. У групі хворих, які отримували хіміопроменеву терапію без опромінення зон регіонарного метастазування, кількість ускладнень у післяопераційному періоді не перевищувала кількості ускладнень у хворих, які були лише оперовані. Це вказує на добру переносимість променевої терапії без опромінення зон регіонарного метастазування.

Після доведення ефективності мелатоніну, вітамінів А і Е у експерименті, ми проаналізували результати застосування хіміопроменевої терапії з включенням у поле опромінення зон регіонарного метастазування у 103 хворих, з яких 60 отримували хіміопроменеву терапію на фоні мелатоніну та вітамінів А і Е.

Після проведення хіміопроменевої терапії відмічалися вірогідне зниження кількості лейкоцитів на 33,0% та тенденція до зниження кількості еритроцитів у хворих, які не отримували антиоксидантної терапії. Введення мелатоніну та антиоксидантів запобігало зниженню кількості еритроцитів та лейкоцитів периферичної крові у опромінених хворих за рахунок антирадикальних та імуномодуючих властивостей антиоксидантів.

Рівень сечовини крові опромінених хворих вірогідно підвищувався на 28,4% порівняно з показником до опромінення, що свідчить про посилення метаболізму азоту в результаті можливого розпаду білка. Про це свідчить і тенденція до зниження рівня загального білка крові. Рівень загального білірубину мав тенденцію до підвищення під впливом хіміопроменевого лікування. У хворих, яким на фоні хіміопроменевої терапії вводили мелатонін та вітаміни А і Е, показники біохімічного аналізу крові, в тому числі і рівень сечовини, змінювалися в меншій мірі та не були вірогідними.

Під впливом опромінення на 10,9% вірогідно подовжувався протромбіновий час та на 8,9% знижувався протромбіновий індекс, що може свідчити про порушення синтезу протромбіну у печінці опромінених хворих. Введення мелатоніну та вітамінів А і Е на фоні хіміопроменевої терапії дозволило нормалізувати порушені протромбіновий час і протромбіновий індекс. Під впливом антиоксидантної терапії на 31,7% вірогідно підвищувався рівень фібриногену, що може свідчити про антифібринолітичну дію мелатоніну та антиоксидантів.

Виникнення лейкопенії стало причиною перерви проведення курсу хіміопроменевої терапії у 6 хворих, які не отримували антиоксидантної терапії.

При аналізі результатів хіміопроменевої терапії у хворих на рак шлунка, які отримували хіміопроменеву терапію великими та дрібними фракціями, виявлено, що токсичний вплив більше виражений у хворих, які отримували хіміопроменеву терапію дрібними фракціями. Це можна пояснити тривалим впливом вільних радикалів на мембрани клітин. В цій групі хворих, крім вищевказаних показників, на 14,9% вірогідно підвищувався рівень загального білірубину крові, що вказує на появу під впливом хіміопроменевої терапії дрібними фракціями цитолітичного синдрому.

У хворих, які отримували хіміопроменеву терапію великими фракціями, внаслідок короткого періоду лікування не виявлено вірогідного впливу на загальноклінічні та біохімічні показники крові.

При вивченні стану про- та антиоксидантної систем крові у хворих на рак шлунка виявлено активацію процесів ПОЛ вільними радикалами, про що свідчить вірогідне підвищення рівня ізольованих подвійних зв'язків на 45,1% порівняно з групою контролю, МДА еритроцитів на 80,4% порівняно з групою контролю, МДА плазми крові на 23,6% порівняно з контрольною групою. На цьому фоні спостерігали виснаження системи антирадикального захисту, що проявлялося зниженим рівнем ВГ на 34,0% порівняно з контрольною групою. Також відповідно знижувалася активність ГП на 19,7% та активність К на 10,6%, що свідчить про знижену здатність

до знешкодження активних форм кисню (АФК) у хворих на рак шлунка. Натомість, активність GST у хворих на рак шлунка була вищою на 48,7%, активність GP – на 4,0% порівняно з контрольною групою, що може свідчити про компенсаторну активацію відновлення глутатіону та знешкодження пероксидів. Активність СОД була нижчою на 4,7% у хворих на рак шлунка порівняно з групою контролю, що свідчить про пригнічення захисту організму хворих від супероксиданіонрадикалу.

Вільні радикали, які виникали під впливом хіміопроменевої терапії, стимулювали окислення білків. Активність ЦП плазми крові була вищою на 64,6% порівняно з контролем, що можна пояснити як прояв захисної реакції організму. Про руйнування клітинних мембран і протеогліканів біологічних рідин свідчить підвищений вміст сіалових кислот плазми крові на 73,4%. Токсичні продукти пероксидації призводили до ендогенної інтоксикації організму, на що вказував підвищений рівень МСМ сироватки крові у хворих на рак шлунка на 104,7% порівняно з групою контролю.

Під впливом хіміопроменевої терапії хворих на рак шлунка як великими, так і дрібними фракціями виникав сильний дисбаланс системи прооксидантів та антиоксидантів у бік стимуляції процесів ПОЛ, що проявлялося підвищенням рівня МДА еритроцитів і плазми та ізольованих подвійних зв'язків. На цьому фоні страждав антиоксидантний захист організму, порушувалося функціонування глутатіонової системи – рівень ВГ вірогідно знижувався, відповідно знижувалася активність GP, для функціонування якої необхідний ВГ. Активність GST зростала, що можна пояснити підвищенням необхідності у детоксикації продуктів ПОЛ. Активність каталази знижувалася, що вказує на порушення знешкодження пероксиду водню. Компенсаторне підвищення активності ЦП плазми крові вказувало на активацію антиоксидантного захисту під впливом хіміопроменевої терапії. Під впливом АФК порушувалася структура та функція білків, що проявлялося зростанням ОМБ. Рівень сіалових кислот та МСМ плазми крові ще більше зростав під впливом вільних радикалів, що ще більше погіршувало стан хворих.

У хворих, які на фоні хіміопроменевої терапії отримували мелатонін та вітаміни А і Е, під впливом лікування спостерігали чіткий нормалізуючий вплив антиоксидантної терапії на стан процесів ПОЛ. Рівень МДА еритроцитів і плазми та ізольованих подвійних зв'язків не змінювалися вірогідно під впливом лікування.

Під впливом мелатоніну та вітамінів А і Е на фоні хіміопроменевої терапії у хворих на рак шлунка рівень ВГ вірогідно не змінювався, але залишався вірогідно зниженим порівняно з групою контролю. Відповідно зниженою залишалася і активність GP із-за зниженого рівня ВГ. Активність СОД під впливом мелатоніну та вітамінів А і Е вірогідно підвищувалася до рівня контрольної групи, що призводило до посилення знешкодження супероксиданіонрадикалу.

Активність ЦП вірогідно знижувалася на 6,2% на фоні введення мелатоніну та вітамінів А і Е, але залишалася вірогідно вищою, ніж у контрольній групі (на 56,2%), що може свідчити про зниження рівня АФК.

Антиоксидантна терапія призводила до зниження рівня ПОБ за рахунок знешкодження вільних радикалів та зниження активності процесів ПОЛ. Ушкодження протеогліканів та ендогенна інтоксикація організму вірогідно зменшувалися під впливом мелатоніну та вітамінів А і

Е, на це вказував знижений рівень сіалових кислот та МСМ плазми крові порівняно з показниками до лікування, але ці показники залишалися вірогідно вищими ніж у контрольній групі.

Отже, хіміопроменева терапія з включенням у поле опромінення пухлини шлунка та зон регіонарного метастазування як великими, так і дрібними фракціями призводила до суттєвого посилення процесів ліпопероксидації. Компенсаторне підвищення ферментів антиоксидантного захисту було недостатнім для протидії токсичному впливу вільних радикалів, що призводило до пошкодження клітинних мембран та зростання рівня ендогенної інтоксикації організму.

У хворих, які отримували мелатонін та вітаміни А і Е на фоні хіміопроменевої терапії, виявляли чіткий антиоксидантний ефект, зростання активності ферментів антиоксидантного захисту, що має протективне значення при проведенні хіміопроменевої терапії хворим на рак шлунка.

Виявлено, що хіміопроменева терапія дрібними фракціями призводила до вірогідного погіршення показників якості життя. У хворих відмічали погіршення апетиту, сну, настрою, активності, у них частіше виникали нудота, блювання, дратівливість, із-за чого 23,9% хворих вимушені були переривати курс лікування до повного зникнення ускладнень або взагалі виникала потреба припинити лікування.

За даними рентгенографії та ендоскопії, у 28,6% хворих, які отримували доопераційне опромінення дрібними фракціями, пухлина зменшилася в розмірах, а мелатонін значно підвищував ступінь променевого уражень пухлини шлунка (до 40,0%). І ступінь патоморфозу спостерігали у 62,5% хворих при доопераційному опроміненні великими фракціями без мелатоніну і вітамінів А і Е та 47,6% хворих з мелатоніном та вітамінами А і Е, II ступінь – лише у 9,5% хворих з мелатоніном і вітамінами А і Е. При доопераційному дрібнофракційному опроміненні І ступінь патоморфозу визначали у 71,4% хворих без мелатоніну і вітамінів А і Е і у 40,0% з мелатоніном і вітамінами А і Е, II ступінь – відповідно у 14,3% та 30,0%, III ступінь – у 14,3% та 30,0%. Повної регресії пухлини не відмічали у жодному випадку (табл. 2).

Таблиця 2

Ступінь патоморфозу раку шлунка після доопераційної хіміопроменевої терапії із застосуванням та без застосування мелатоніну та вітамінів А і Е

Ступінь патоморфозу	Кількість хворих	Великі фракції		Дрібні фракції	
		ХПТ, n=8	ХПТ з антиоксидантами, n=21	ХПТ, n=7	ХПТ з антиоксидантами, n=10
I	24	5	10	5	4
II	6	–	2	1	3
III	4	–	–	1	3
IV	–	–	–	–	–

Наші дані переконливо свідчать про те, що мелатонін та вітаміни А і Е, захищаючи нормальні тканини від дії пероксидних сполук, не захищають злоякісну пухлину від оксидантного стресу.

Обговорюючи загальні віддалені результати лікування опромінених хворих, які були оперовані в об'ємі R0, показано, що опромінення покращило виживаність на 9,0% (табл. 3).

Таблиця 3

Вживаність хворих на рак шлунка (операція R0), які отримували хіміопроменеву терапію з опроміненням зон регіонарного метастазування

Група	Кількість хворих	Вживаність			
		1 рік	2 роки	3 роки	4 роки
ХПТ + операція	39	64,9±7,8%	44,4±5,8%	39,7±4,0%	37,3±4,9%
Операція	139	68,7±4,0%	41,5±4,5%	34,2±4,7%	28,3±4,5%

У наших дослідженнях ми виявили позитивну дію мелатоніну та вітамінів А і Е при хіміопроменевому лікуванні хворих, які відмовилися від операції, або яким оперативне лікування було протипоказане (всього 39 осіб). Застосування мелатоніну та вітамінів А і Е дозволило покращити 3-річну виживаність на 6,0% (табл. 4) порівняно з хворими, яким проводилася хіміопроменева терапія без антиоксидантів, а кількість хворих, які не закінчили лікування, знизилася до 10,5% порівняно з 45,0% без антиоксидантів.

Таблиця 4

Вживаність хворих на рак шлунка, які отримували хіміопроменеву терапію з опроміненням зон регіонарного метастазування, при відмові або протипоказаннях до операції

Вид лікування	Кількість хворих	Вживаність		
		1 рік	2 роки	3 роки
ХПТ + антиоксиданти	19	62,2±9,2%	43,5±9,1%	19,9±3,8%
ХПТ без антиоксидантів	20	37,7±7,9%	23,1±6,4%	13,9±3,5%

Застосування мелатоніну та вітамінів А і Е у хворих, які отримували хіміопроменеву терапію дрібними фракціями, дозволяло покращити самопочуття хворих. Хворі адекватно переносили лікування, не виникало потреби переривати хіміопроменеве лікування. При опроміненні великими фракціями, застосування мелатоніну та антиоксидантів не призводило до вірогідного покращання показників якості життя опромінених хворих.

При аналізі ускладнень у ранньому післяопераційному періоді в обох групах хворих, відмічено, що післяопераційні ускладнення частіше спостерігалися у групі хворих, які були лише опромінені і не отримували антиоксидантів (у 1 хворого виник перитоніт, у 3 – неспроможність швів анастомозу, у 2 – нагноєння рани, у 1 – абсцес черевної порожнини і у 2 – кишкова нориця).

Отже, проведені дослідження вказують на доцільність застосування мелатоніну та вітамінів А і Е при проведенні хіміопроменевої терапії хворих на рак шлунка з включенням у поле опромінення зон регіонарного метастазування, особливо при тривалому опроміненні дрібними фракціями.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування лікування хворих на рак шлунка шляхом застосування хіміопроменевої терапії з опроміненням зон регіонарного метастазування на фоні прийому мелатоніну та вітамінів А і Е.

1. В експерименті на щурах опромінення епігастрію великими фракціями сумарною вогнищевою дозою 20 Гр спричиняє стимуляцію пероксидного окислення ліпідів крові та органів епігастрію (вміст малонового діальдегіду еритроцитів, печінки та шлунка зростав після опромінення на 18,3%, 80,4%, 99,5% відповідно), зниження антиоксидантного захисту, а застосування мелатоніну та вітамінів А і Е призводить до вираженої антиоксидантної, радіозахисної та антифібринолітичної дії.
2. Неоад'ювантна та ад'ювантна променева терапія та хімотерапія 5-фторурацилом хворих на рак шлунка без опромінення зон регіонарного метастазування не супроводжується вираженими токсичними явищами, не ускладнює перебіг післяопераційного періоду та не призводить до покращання виживаності хворих порівняно з результатами тільки хірургічного лікування.
3. Розроблений протокол хіміопроменевої терапії з опроміненням зон регіонарного метастазування призводить до зниження числа еритроцитів та лейкоцитів периферичної крові (при дрібнофракційному опроміненні на 9,8% та 46,5% відповідно), зростання рівня білірубіну на 14,9%, вмісту сечовини на 84,0%, стимуляції пероксидного окислення ліпідів (зростання вмісту малонового діальдегіду еритроцитів та плазми на 27,1% та 64,5% відповідно) та зниження показників антиоксидантного захисту крові (зниження рівня відновленого глутатіону на 19,0%, активності глутатіонпероксидази на 13,2%, супероксиддисмутази на 10,8%, каталази на 28,7%), погіршення якості життя опромінених хворих.
4. Застосування мелатоніну та вітамінів А і Е при проведенні хіміопроменевої терапії нормалізує показники загальноклінічного та біохімічного аналізів крові, про- та антиоксидантної системи, покращує якість життя хворих на рак шлунка та знижує кількість післяопераційних ускладнень.
5. Диференційоване застосування неоад'ювантної і ад'ювантної хіміопроменевої терапії з опроміненням зон регіонарного метастазування (при T₁-T₂ – неоад'ювантна хіміопроменева терапія великими фракціями, при T₃-T₄ – неоад'ювантна хіміопроменева терапія дрібними фракціями, при наявності стенозу пілоруса, анемії, кровотечі – ад'ювантна хіміопроменева терапія) покращує 4-річну виживаність хворих після операції в об'ємі R0 на 9,0%.
6. Застосування мелатоніну та вітамінів А і Е при проведенні хіміопроменевої терапії хворих на рак шлунка дрібними фракціями при відмові від операції чи протипоказаннях до неї покращує якість життя і збільшує 3-річну виживаність на 6,0%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на рак шлунка зі стадіями T₁-T₂ доцільно проводити неоад'ювантну хіміопроменеву терапію великими фракціями, T₃-T₄ – неоад'ювантну хіміопроменеву терапію дрібними фракціями, при наявності стенозу пілоруса, анемії, кровотечі – ад'ювантну хіміопроменеву терапію.

2. При проведенні хіміопроменевої терапії з опроміненням зон регіонарного метастазування у хворих на рак шлунка в комплекс лікування доцільно включити мелатонін по 3 мг тричі на день, вітамін А по 100000 МО тричі на день та вітамін Е (20%-ний розчин) по 2 мл на день.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Олійник Е.В. Проблеми планування променевої терапії при раку шлунка // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, №4. – С. 100-101.
2. Олійник Е.В. Хіміопроменева терапія раку шлунка вузькими полями: ускладнення, результати // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №2. – С.92-96.
3. Олійник Е.В. Вплив мелатоніну на показники фібринолізу і протеолізу при опроміненні шлунка щурів широкими полями // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т.8, №4. – С. 94-99.
4. Олійник Е.В., Сенютович Р.В. Результати лікування раку шлунка за протоколом комплексної хіміопроменевої терапії вузькими полями // Український радіологічний журнал. – 2001. – №2. – С. 184-185. (Здобувачем особисто обстежено та проліковано хворих, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, оформлено статтю).
5. Олійник Е.В., Сенютович Р.В., Бабін В.Д. Програма супровідного лікування при проведенні нео- і ад'ювантної хіміопроменевої терапії раку шлунка широкими полями // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – Київ, 2002. – Випуск 11, книга 2. – С. 254-258. (Здобувачем особисто проведено статистичний аналіз отриманих результатів, оформлено статтю).
6. Олійник Е.В., Мещишен І.Ф., Плачінта О.В. Показники про- та антиоксидантного стану шлунка щурів за умов дії радіації та мелатоніну // Медична хімія. – 2004. – Т.6, №1. – С.73-77. (Здобувачем особисто виконані експериментальні дослідження, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, оформлено статтю).
7. Олійник Е.В., Мещишен І.Ф. Про- та антиоксидантний стан печінки і крові щурів за дії на них мелатоніну та радіації // Український біохімічний журнал. – 2004. – Т.76, №5. – С.144-147. (Здобувачем особисто виконані експериментальні дослідження, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, оформлено статтю).
8. Деклараційний патент на винахід №45207А, 7 А71N5/10, А61K38/22. Олійник Е.В., Сенютович Р.В. Спосіб підвищення ефективності лікування раку шлунка. Заявка №2001064214 від 18.06.2001 р. Друк. бюл. №3 від 15.03.2002 р. (Здобувачем особисто обстежено та проліковано всіх хворих, проведено аналіз отриманих результатів, оформлено патент).
9. Олійник Е.В., Сенютович Р.В. Спосіб підвищення ефективності лікування раку шлунка з застосуванням антиоксидантних комплексів / Інформаційний лист №184-2003. – випуск №2. – 2003. – 2 ст. (Здобувачем особисто обстежено та проліковано хворих, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, оформлено інформаційний лист).
10. Олійник Е.В. Про- та антиоксидантні показники печінки та крові щурів за умов дії опромінення та мелатоніну // Матеріали 85-ї підсумкової наукової конференції “Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини”, Чернівці, 2004. – С. 307-311.

11. Oliynyk E.V. The supporting treatment with antioxidant complexes and melatonin in patients with stomach cancer undergoing chemoradiation // Proc. 1st International Conf. of the Society for Integrative Oncology. – New York (USA), 2004. – P.62.

12. Олійник Е.В. Застосування мелатоніну при експериментальному опроміненні широкими полями // Тези VI конференції молодих онкологів України "Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології". – Київ, 2003. – С.44-45.

13. Олійник Е.В. Застосування мелатоніну і антиоксидантних комплексів у хворих на рак шлунка похилого віку при проведенні хіміопроменевої терапії // Тези V Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті акад. В.В.Фролькіса. – Київ, 2004. – С. 221.

АНОТАЦІЯ

Олійник Е.В. Оптимізація хіміопроменевого лікування хворих на рак шлунка з застосуванням мелатоніну, вітамінів А і Е (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України, Київ, 2005 р.

Основні положення дисертації містять дані щодо вивчення ефективності застосування мелатоніну та вітамінів А і Е при проведенні хіміопроменевої терапії хворих на рак шлунка, як засобів допоміжної терапії, спрямованих на підвищення ефективності та зменшення токсичних проявів.

В експериментальній частині роботи виявлено антиоксидантний та антипротеолітичний вплив мелатоніну та вітамінів А і Е. В клінічному дослідженні доведено, що хіміопроменева терапія без опромінення зон регіонарного метастазування не призводить до покращання виживаності хворих. Розроблений протокол диференційованого застосування неoad'ювантної та ад'ювантної хіміопроменевої терапії – при стадіях раку шлунка T₁-T₂ застосовується доопераційна хіміопроменева терапія великими фракціями, при T₃-T₄ – доопераційна хіміопроменева терапія дрібними фракціями, при неможливості проведення хіміопроменевої терапії у доопераційному періоді застосовують післяопераційну хіміопроменеву терапію. Даний протокол покращує віддалені результати лікування хворих на рак шлунка, але супроводжується стимуляцією пероксидного окиснення ліпідів, виснаженням антиоксидантного захисту, погіршенням якості життя опромінених хворих. Застосування мелатоніну, вітамінів А і Е під час проведення курсу хіміопроменевої терапії дозволяє нормалізувати біохімічні показники, покращити якість життя і переносимість хіміопроменевої терапії та покращити показники виживаності хворих на рак шлунка.

Ключові слова: рак шлунка, хіміопроменева терапія, мелатонін, вітамін А, вітамін Е.

АННОТАЦИЯ

Олейник Э.В. Оптимизация химиолучевого лечения больных раком желудка с применением мелатонина, витаминов А и Е (клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, 2005 г.

Основные положения диссертации содержат данные относительно изучения эффективности применения мелатонина и витаминов А и Е при проведении химиолучевой терапии больных раком желудка, как средств вспомогательной терапии, направленных на повышение эффективности и уменьшения токсичных проявлений.

В экспериментальной части работы, которая была проведена на 90 белых лабораторных крысах, показан антиоксидантный эффект мелатонина и витаминов А и Е при проведении облучения органов эпигастрия животных суммарной очаговой дозой 20 Гр. Мелатонин (в дозе 10 мг/кг) и витамины А (10000 МЕ/кг) и Е (20%-ный раствор – 100 мг/кг) уменьшали показатели протеолиза, в частности фибринолиза плазмы крови и облученных органов (желудок, печень, селезенка, почки).

Клинико-статистический анализ проведен на 113 больных раком желудка, которым проводили химиолучевую терапию без облучения зон регионарного метастазирования, контрольную группу составили 290 оперированных больных. По локализации опухоли, возрасту, полу, стадии, осложнениям болезни, гистологической структуре опухоли, облученные и необлученные больные существенно не различались между собой. Показано, что ограниченное облучение опухоли желудка без зон регионарного метастазирования не приводит к ухудшению общеклинических и биохимических показателей крови, хорошо переносится больными, но и не приводит к улучшению выживаемости больных, которым проведены как радикальные, так и паллиативные операции (трехлетняя выживаемость радикально оперированных больных составила 34,0%, 5-летняя – 25,4%, в группе больных с химиолучевой терапией – 35,4% и 26,4% соответственно).

Разработан протокол дифференцированного применения неoadъювантной и адъювантной химиолучевой терапии с облучением зон регионарного метастазирования – при стадиях рака желудка T₁-T₂ применяется предоперационная химиолучевая терапия большими фракциями, при T₃-T₄ – предоперационная химиолучевая терапия мелкими фракциями, при наличии осложнений и невозможности проведения химиолучевой терапии в предоперационном периоде применяют послеоперационную химиолучевую терапию. В соответствии с данным протоколом химиолучевая терапия проведена у 103 больных раком желудка, 60 из них получали мелатонин, витамины А и Е. У 29 больных проводили предоперационную лучевую терапию большими фракциями (5 раз по 5 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 25 Гр), у 74 – мелкими фракциями (5 раз в неделю по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40-45 Гр), из них у 18 пациентов после операции, у 17 – до операции. 39 не были оперированы по тем или иным причинам и получали лучевую терапию мелкими фракциями. Данный протокол позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных раком желудка (4-х летняя выживаемость больных раком желудка, которым проведены радикальные операции, увеличилась на 9,0% после применения химиолучевой терапии с облучением зон регионарного метастазирования), но сопровождается стимуляцией перекисного окисления липидов и белков, снижением числа лейкоцитов в периферической крови, истощением

антиоксидантной защиты, ухудшением показателей качества жизни облученных больных. Возникновение осложнений во время курса химиолучевой терапии требовало перерыва или полного прекращения облучения. Применение мелатонина в дозе 3 мг 3 раза в сутки, витамина А по 100000 МЕ 3 раза в сутки и витамина Е (20%-ный раствор) по 2 мл подкожно в сутки во время проведения курса химиолучевой терапии позволяет нормализовать биохимические показатели и улучшить качество жизни и переносимость химиолучевой терапии больных раком желудка. Применение мелатонина, витаминов А и Е во время проведения химиолучевой терапии с облучением зон регионарного метастазирования при отказе от операции или противопоказаниях к ней позволяет улучшить показатели выживаемости больных (1-летняя выживаемость при проведении только химиолучевой терапии составила 37,7%, 2-летняя – 23,1%, 3-летняя – 13,9%, при применении мелатонина и витаминов А и Е эти показатели увеличились до 62,2%, 43,5% и 19,9% соответственно).

Полученные результаты дают основание рекомендовать больным раком желудка с целью повышения эффективности и уменьшения проявлений токсичности химиолучевой терапии с облучением зон регионарного метастазирования применение мелатонина и витаминов А и Е.

Ключевые слова: рак желудка, химиолучевая терапия, мелатонин, витамин А, витамин Е.

ANNOTATION

Oliyuk E.V. The optimization of chemoradiation therapy of patients with stomach cancer with the use of melatonin, vitamins A and E (clinical-experimental research). – Manuscript.

Dissertation for the Candidate of Medical Science in Speciality 14.01.07 – Oncology. – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, 2005.

The main idea of the dissertation covers the study of efficiency of using melatonin and vitamins A and E during the course of chemoradiation therapy in patients with stomach cancer, as a supportive therapy, directed on the increase of efficiency and diminishing of toxicity.

In the experimental part of the work the antioxidant and antiproteolytic influence of melatonin and vitamins A and E has been revealed. The clinical research proved that chemoradiation therapy without the irradiation of areas of regional metastases does not result in the improvement of survival of patients. The protocol of differentiated application of neoadjuvant and adjuvant chemoradiation therapy with the irradiation of areas of regional metastases has been developed – in patients with stomach cancer T₁-T₂ preoperative chemoradiation therapy with large fractions is used, in patients with stomach cancer T₃-T₄ preoperative chemoradiation therapy with small fractions is used, in patients with impossibility of preoperative chemoradiation therapy adjuvant chemoradiation therapy should be used. This protocol allows to improve the long-term results of treatment of patients with stomach cancer, but it is accompanied by stimulation of lipid peroxidation, decrease of antioxidant defense, deterioration of indices of quality of life of the irradiated patients. The use of melatonin, vitamins A and E during the course of chemoradiation therapy allows to normalize biochemical indices, to improve quality of life and tolerance of chemoradiation therapy and to improve the indices of survival in patients with stomach cancer.

Key words: stomach cancer, chemoradiation therapy, melatonin, vitamin A, vitamin E.