

Інформація для авторів журналу Оформлення списку літератури за стилем Ванкувер

Список літератури є інструментом просування до міжнародних баз даних наукового цитування та індикатором наукового кругозору автора. Для вдосконалення цього інструменту журнал переходить на оформлення списку літератури відповідно до вимог стилю «Ванкувер (Vancouver)».

Стиль Ванкувер (англ. Vancouver Style) – стиль оформлення посилань на літературні джерела в наукових працях, який передбачає використання посилань у тексті роботи шоразу при цитуванні джерела, чи це парафраз, цитата всередині рядка або блокова цитата. Ванкувер прийнятий як стандарт у публікаціях найбільших бібліографічних баз статей з медичних та біологічних наук: MEDLINE та PubMed.

Посилання на публікації повинні відповідати стилю Ванкувер, містити doi та PMID (за наявності, та PMID), за їх відсутності – URL статті. Для оцінки індексів цитування, визначення рейтингів організацій, автора/авторів необхідно, щоб усі цитовані джерела були доступні в Інтернеті. Тому слід утримуватися від використання таких типів джерел: інструкції до обладнання/ліки; тези доповідей на конференціях, з'їздах та інших форумах; дисертації, автореферати дисертацій; підручники. При необхідності, таке джерело можна вказати у тексті, помістивши його у круглі дужки. Стиль посилання має відповідати стилю Ванкувер.

Стиль Ванкувер (із зазначенням doi, PMID та PMID) використовує PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Щоб отримати коректний готовий опис необхідної статті з цієї бази, необхідно на сторінці шуканого джерела праворуч від назви статті знайти кнопку «Cite». При натисканні на неї випаде вікно «Citation Text», у нижньому правому куті якого оберіть Format: «NLM» та нижньому лівому куті натисніть «Copy». Це і є посилання у стилі Ванкувер із doi та PMID (PMCID).

Якщо в PubMed відсутній doi, слід пошукати його в CrossRef (<https://www.crossref.org/>). У бібліографічному описі мають бути вказані прізвища всіх авторів процитованого джерела.

Якщо цитована наукова робота написана мовою, яка використовує кириличний алфавіт, то її бібліографічний опис необхідно подати в оригіналі та англійською мовою (якщо стаття має англійське резюме) або в транслітерації (якщо стаття не має англійського резюме). Наприкінці назви джерела вказують мову оригінальної статті.

Транслітерувати опис джерел кирилицею необхідно за стандартом BGN, використовуючи системи автоматичної транслітерації: для української мови: <http://translit.kh.ua/#bgn> для російської мови: <http://translit.net/ua/bgn/>

У посиланні необхідно скорочувати кількість сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитована стаття розміщена на сторінках 123-124, то посилання вказується 123-4.

Приклади представлення статті у стилі Ванкувер

Dykan I. Radiation diagnostics of thoracic gunshot wounds. Radiation diagnostics, radiation therapy. 2020; (2): 70-8. Ukrainian. <http://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-2-6>. Дикан І.Н. Променева діагностика торакальних вогнепальних поранень. Radiation diagnostics, radiation therapy. 2020; 2: 70-8. <http://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-2-6>.

Бабкіна ТМ, Смирнова ГС, Гладка ЛЮ, Поліщук ОВ. Фактори ризику фібриляції передсердь та їх модифікація: новий погляд на багаторічну проблему. Медичні перспективи. 2021; 26 (3):11-18. Ukrainian. <http://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241881>.

Babkina TM, Smyrnova HS, Hladka LYU, Polishchuk OV. Risk factors of atrial fibrillation and their modification: a new look at a long-term problem. Medicni perspektivi. 2021;26(3):11-18. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241881>.

Приклади оформлення типів джерел, що найбільш зустрічаються

Стаття в журналі, що має doi, PMID і PMID

Cherednychenko Y, Engelhorn T, Miroshnychenko A, Zorin M, Dzyak L, Tsurkalenko O, Cherednychenko N. Endovascular treatment of patient with multiple extracranial large vessel stenosis and coexistent unruptured wide-neck intracranial aneurysm using a WEB device and Szabo-technique. Radiol Case Rep. 2020 Oct 5;15(12):2522-2529. <http://doi: 10.1016/j.radcr.2020.09.020>. PMID: 33072231; PMID: PMC7548423.

Стаття в журналі, що має doi та PMID Van Zundert J, Van Boxem K, Joosten EA, Kessels A. Clinical trials in interventional pain management: optimizing chances for success? Pain. 2010 Dec;151(3):571-4. <http://doi: 10.1016/j.pain.2010.08.038>. PMID: 20851522.

Стаття в журналі, що має тільки URL

Козаренко ТМ, Глазовська ІІ, Орленко ВЛ, Кравчук ЕЮ, Корсак ІС, Москаленко НЮ. Функціональні особливості стану ендотелію, структурного ураження магістральних артерій голови, показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2015; 3-4: 23-27. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2015_3-4_6.

Авторська книга

Kim D, Sengupta D, Cammisa F, Yoon D, Fessler R. Dynamic Reconstruction Of The Spine. 2nd ed. New York: Thieme; 2015.

Книга під редакцією

Bilyu VYa, editor. Viys'kova khirurgiya z khirurgiyeyu nadzvychaynykh sytuatsiy. Ternopil: Ukrmedknyha; 2004. Ukrainian.

Глава книги

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Патенти

Тарасюк Б.А., Шадрін В.О., винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, власник. Спосіб оцінки стану гепатобіліарної системи у дітей з Епштейн-Барр вірусною інфекцією. Патент України 97048. 2015 Лютого 25.

Дисертації

Земскова ОВ. Радіохірургічне лікування вестибулярних шваном та нейровізуалізуюча оцінка його ефективності [дисертація]. Київ (Україна): Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України; 2016. Мироняк ЛА. Магнітно-резонансна томографія і магнітно-резонансна ангиографія в діагностиці захворювань судин головного мозку [дисертація]. Київ (Україна): Ін-т онкології; 2006.

Електронні ресурси

Архив изображений рака (TCIA) [Электронный ресурс]: Википедия. Свободная энциклопедия. – Режим доступа: https://en.wikipedia.org/wiki/the_cancer_imaging_archive (TCIA) (дата обращения: 08.08.2021). Radiosurgery Practice Guideline Initiative: Stereotactic Radiosurgery For Patients With Pituitary Adenomas [Internet]. The IRSA (International RadioSurgery Association); 2004. [cited 2014 April 17]. Available from: <http://www.irsa.org/Pituitary%20Guideline.pdf>.

Більше прикладів оформлення в стилі Ванкувер дивіться на: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Рукопис із неправильно відформатованим Списком літератури буде повернено авторам для виправлення.

Автори несуть відповідальність за повноту та достовірність своїх посилань. Якщо під час рецензування/редагування джерело виявиться недійсним або посилання недоступним, рукопис буде повернено авторам для виправлення.

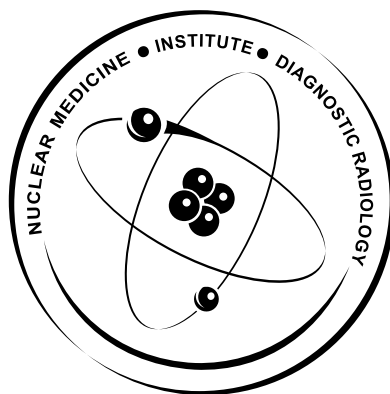
National Academy
of Medical Sciences
of Ukraine

SI "Institute
of Nuclear Medicine
and Diagnostic Radiology
NAMS of Ukraine"

Association of Clinical
and Academic Radiology
of Ukraine

№3, Vol. 13, 2022

<https://doi.org/10.37336/2707-0700-2022-3>



Reviewed scientific
and practical journal
of radiologists of Ukraine

ISSN 2707-0697 (Print)
ISSN 2707-0700 (Online)

Radiation Diagnostics Radiation Therapy

EDITORIAL BOARD

Chief Editor:
Dykan I.N.

Editor-in-Chief:
Kolotilov N.N.

Babiy Ya.S.
Babkina T.M.
Dybnik O.B.
Ivanova M.F.
Korol P.O.
Kozarenko T.M.
Lukyanova I.S.
Miroshnichenko S.I.
Tarasyuk B.A.
Fedkiv S.V.
Chekhun V.F.
Chuvashova O.Yu.
Shcherbina O.V.
Voronzhev I.A.

Donald F. Schomer (USA)
Leo Wolansky (USA)
Rajan Jain (USA)

Computer page-proofs
Bumazhniy V.P.

APPROVED:
Academic Council
SI "Institute of Nuclear
Medicine and Diagnostic
Radiology NAMS
of Ukraine "
of ???.???.2022
Protocol №?



Certificate of State Registration
KB № 24126-13966 ПП of 05.07.2019

Founded in September 2010 and until
September 2019 was published under the title
«Лучевая диагностика. Лучевая терапия»
Periodicity: 4 times a year

**Indexed in scientometric databases,
catalogs and libraries**



**MINISTRY
OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE**

By order of the Ministry of Education and Science of Ukraine of November 6, 2021, No. 735 the journal was included in the List of Scientific Specialized Publications of Ukraine, where the results of dissertation works for the degree of Doctor of Science and Doctor of Philosophy can be published (category "B")
The publisher and the editorial office are not responsible for the consequences associated with the information presented in the journal

Founder and publisher: SI "Institute of Nuclear Medicine
and Diagnostic Radiology NAMS of Ukraine"
Signed for print 10.10.2022. Format 60x84/8-
Coated paper. Cond. pr. sheet.-10,7. Circulation – 300 copies. Order №

Editorial address: P.Mayboroda Str., 32,
Kyiv, 04050 tel./fax: (044) 489-00-94 (044) 490-23-06
e-mail: ldlt-journal@ukr.net
<http://rdrt.com.ua/index.php/journal>

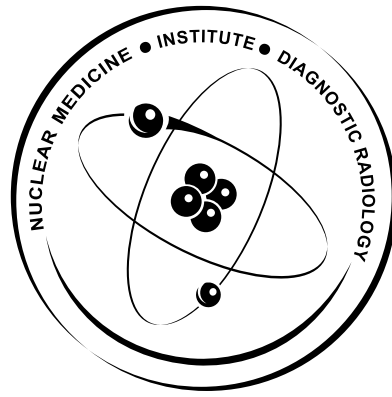
Національна
академія медичних
наук України

ДУ «Інститут ядерної
медицини та променевої
діагностики
НАМН України»

Асоціація клінічної
та академічної
радіології України

№3, том 13, 2022

<https://doi.org/10.37336/2707-0700-2022-3>



Рецензований
науково-практичний
журнал радіологів України

ISSN 2707-0697 (Print)
ISSN 2707-0700 (Online)

Radiation Diagnostics Radiation Therapy

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор
Дикан І.М.

Шеф-редактор
Колотілов М.М.

Бабій Я.С.
Бабкіна Т.М.
Вороньжєв І.О.
Динник О.Б.
Іванова М.Ф.
Козаренко Т.М.
Король П.О.
Лук'янова І.С.
Мірошніченко С.І.
Тарасюк Б.А.
Федьків С.В.
Чехун В.Ф.
Чувашова О.Ю.
Щербина О.В.
Donald F. Schomer (США)
Leo Wolansky (США)
Rajan Jain (США)

Комп'ютерна верстка
Бумажний В.П.

ЗАТВЕРДЖЕНО:
Вченою радою
ДУ «Інститут
ядерної медицини
та променевої діагностики
НАМН України»
от ???.?.2022
Протокол №?



Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 24126-13966 ПР від 05.07.2019

Засновано у вересні 2010 р.
та до вересня 2019 р. виходило під назвою
«Лучевая диагностика. Лучевая терапия»
Періодичність: 4 рази на рік

Індексується в наукометричних базах,
каталогах і бібліотеках



MINISTRY
OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

Наказом Міністерства освіти і науки України від 29 червня 2021,
№ 735 журнал включено до Списку наукових фахових видань
України, де можуть публікуватись результати дисертаційних
робот на здобуття наукового ступеня доктора наук
та доктора філософії (категорія "Б")

Видавець і редакція не несуть відповідальності за наслідки,
пов'язані з використанням представленої в журналі інформації

Засновник та видавець: ДУ «Інститут ядерної медицини
та променевої діагностики НАМН України»
Підписано до друку 10.10.2022. Формат 60x84/8-
Папір мелований. Умов. друк. л.-10,7.
Тираж – 300 прим. Замовлення №

Адреса редакції: вул. П. Майбороди, 32,
м. Київ, 04050 тел./факс: (044) 489-00-94 (044) 490-23-06
e-mail: ldlt-journal@ukr.net
<http://rdrt.com.ua/index.php/journal>

Оригінальні дослідження**Аналіз ультразвукових зображень
хронічних дифузних захворювань
печінки із застосуванням
текстурних параметрів
градацій сірого**

*І.М. Дикан, Є. Настенко,
О.В. Павлов, Б.А. Тарасюк,
В.О. Бабенко, В.В. Круглий,
В.В. Солодущенко, М.О. Гончарук,
І.В. Андрущенко, М.С. Гупало,
О.А. Авер'янова 7*

Огляд**Лікарські засоби, що широко
використовуються,
як радіопротектори
і радіомітгатори**

*І.М. Дикан, М.М. Колотілов,
А. Алексеенко, І.В. Андрущенко,
С. Антон, Е.В. Туз,
А.В. Лобода 21*

Міні огляд та портфоліо**Сіндром Денді — Уокера**

*Л.Р. Забудська,
Н.М. Макомела, О.В. Дружинін 40*

Лекція**Роль позитронно-емісійної
томографії в діагностиці
недрібноклітинного раку легень**

*П.О. Король, М.О. Івах,
О.В. Щербіна 47*

Клінічне спостереження**Трансректальна поліфокальна
біопсія під мультипараметричною
ультразвуковою навігацією
та ехоконтрастуванням у діагностиці
раку передміхурової залози**

О.І. Мухомор 60

Інформація для авторів 67

Original Research

**Analysis of ultrasound
images of chronic
diffuse liver diseases
using texture parameters
of gray gradations**

I. Dykan, E. Nastenکو,
O.V. Pavlov, B. Tarasyuk,
V. Babenko, V. Kruglyi,
V. Solodushchenko,
M. Honcharuk, I. Andrushchenko
M. Hupalo, O. Averyanova 7

Review

**Widely
used drugs
as radioprotectors
and radiomitigators**

I.N. Dykan, N.N. Kolotilov,
A. Alekseyenko,
I.V. Andrushchenko,
S. Anton, E.V. Tuz, A.V. Loboda 21

Mini review and portfolio

Dandy-Walker syndrome

L.R. Zabudska, N.M. Makomela,
O.V. Druzhinin 40

Lecture

**The role of positron emission
tomography in the diagnosis
of non-small cell lung cancer**

P.O. Korol, M.O. Ivakh,
O.V. Shcherbina 47

Clinical observation

**Transrectal polyfocal
biopsy under multiparametric
ultrasound navigation
and echocontrast
in the diagnosis of prostate cancer**

A.I. Mukhomor 60

Information for Authors 67

Аналіз ультразвукових зображень хронічних дифузних захворювань печінки із застосуванням текстурних параметрів градацій сірого

І.М. Дикан¹, Є. Настенко²,
О.В. Павлов², Б.А.Тарасюк¹,
В.О. Бабенко², В.В. Круглий²,
В.В. Солодущенко¹, М.О. Гончарук²,
І.В. Андрущенко¹, М.С. Гупало²,
О.А. Авер'янова²

¹ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) (у просторіччі рак печінки) — найпоширеніша первинна злоякісна пухлина печінки. Результат малігнізації (злоякісної трансформації) гепатоцитів. Щорічно у світі діагностують близько 600 тис. випадків. Основні причини ГЦК - хронічні захворювання печінки: хронічні вірусні гепатит В і гепатит С (причина 86% всіх випадків ГЦК), цироз печінки, регулярне вживання гепатоканцерогенів.

Згідно даних національного канцер-реєстру [4], загальна кількість вперше захворілих на злоякісні пухлини печінки у 2018 р. становила 1453 осіб (866 чоловіки і 587 жінки, із співвідношенням 1,47:1,0), у 2019 р. становила 1601 особу (945 чоловіки і 656 жінки, із співвідношенням 1,44:1,0). Приріст хворих у 2019 р. до 2018 р склав 9,6 %. Не прожили 1-го року з числа вперше виявлених у 2018 р. 69,0 % хворих, у 2019 р. – 72,0 % хворих [2,4]. Ці дані свідчать про незадовільний рівень діагностики і високу смертність хворих на пухлини печінки.

Діагностика будується на визначенні у груп ризику (вірусні гепатити, цирози) зародкового білка – α -фетопротеїну. Якщо він перевищує 15 нг/мл, потрібно детальніше обстеження, яке може включати: ультразвукове дослідження (УЗД) печінки; тонкоголкову черезшкірну біопсію (або інший метод) з наступним цитологічним дослідженням; комп'ютерну томографію (КТ); магнітно-резонансну томографію (МРТ); позитронну емісійну томографію.

Візуальні методи діагностики (МРТ, КТ, УЗД) набули широкого розвитку у розпізна-

ванні патології печінки. Розвиток медичних та комп'ютерних технологій, а також машинне навчання (МН) на сьогоднішньому етапі розвитку науки створюють нові надійні алгоритми для підтримки візуальних методів діагностики захворювань печінки і, зокрема, хронічного дифузного захворювання печінки (ХДЗП) [6,8].

В основі застосування штучного інтелекту (ШІ) є залучення комп'ютерних алгоритмів до виконання завдань, зазвичай пов'язаних із людським інтелектом аби полегшити або взагалі замінити участь людини, економлячи при цьому час. [1,7]. На відміну від людини ШІ не потребує додаткового навчання — він вже запрограмований на виконання певних видів робіт. За останні 10–15 років роль ШІ у медичній візуалізації досяг високих стадій розвитку, застосування та вдосконалення. Кількість публікацій щодо ШІ у медичній візуалізації експоненційно збільшилася приблизно зі 100–150 на рік у 2007–2008 роках до 700–800 на рік у 2016–2017 роках. Це свідчить, що розвиток діагностики у найближчі десятиліття буде базуватися на широкому застосуванні ШІ [8].

Як зазначено вище, одним з найважливіших проявів патології печінки є фіброз – основний патоморфологічний субстрат, який є основою розвитку цирозу та ГЦР печінки. Фіброз печінки характеризується збільшенням позаклітинного матриксу, що утворює печінку. Зазвичай фіброз вимірюється за **системою оцінки Metavir**, за якою фіброз оцінюється за 5 балами. Шкала від F0- відсутність фіброзу до F4- цироз печінки [12]. Саме для

визначення, у першу чергу, цього процесу та його ступеня й були спрямовані стратегічні розробки ШІ. Адже не всім пацієнтам з ХДЗП можна проводити біопсію органу, а динамічне спостереження є необхідною умовою оцінки адекватності лікування [11].

Існує декілька варіантів застосування ШІ у гепатології. На сьогодні перевага надається двом з них - одному, який ґрунтується на аналізі морфо-біохімічних показників та другому – на основі даних радіологічних методів дослідження [6,8].

Перший варіант полягає у порівнянні даних обстеження хворих на патологію печінки, з результатами біохімічного дослідження (рівень активності печінкових ферментів, вміст альбуміну та кількості тромбоцитів) внесеними до певного алгоритму машинного навчання (МН).

В основі **другого варіанту**, заснованого на радіологічних дослідженнях, використовується програмне забезпечення на основі ШІ/МН в системах комп'ютерної діагностики (КД), для підвищення точності інтерпретації медичних зображень. КД зазвичай включає етапи попередньої обробки зображень, вилучення, селекцію та застосування ознак для навчання класифікаційних алгоритмів. Результат навчання можна описати як модель, що навчається за попередньо отриманими даними/результатами досліджень пацієнта, з метою їх застосування на нових пацієнтах для оцінки розвитку фіброзу печінки.

Таким чином, застосування програмного забезпечення на основі ШІ/МН у гепатології може бути досить важливим стосовно інтегрування моделі МН не лише в клініці, але й в умовах скринінгу пацієнтів з високим ризиком розвитку ХДЗП (реконвалесценти гострих гепатитів, автоімунні гепатити, метаболічний синдром та інші) [2]. Наукові дослідження [8] підкреслюють, що системи з ШІ мають деякі переваги перед звичайними інструментальними методами діагностики.

УЗД є найбільш розповсюдженим у гепатології методом дослідження печінки, завдяки відомим перевагам метода (неінвазивність, відсутність променевого навантаження). Проте, на фоні переваг існують і недоліки. Так, УЗД є методикою дослідження залежною від оператора. На етапі досліджен-

ня при застосуванні комп'ютерної обробки вхідних даних проводиться системний аналіз результатів дослідження за допомогою ШІ. В той же час ШІ має безліч функціональних можливостей, які нівелюють упередженість в оцінці зображення [8].

Мета дослідження – розробити комп'ютерну систему виявлення ХДЗП (диференціація змін «норма-патологія») на основі обробки ультразвукових зображень (УЗ) у сірій шкалі, отриманих за допомогою конвексних та лінійних датчиків.

Матеріал и методи обстеження

Обстежено 146 пацієнтів віком від 3 до 18 років (середній вік $10,5 \pm 2,7$). Групу контролю склали 61 обстежених, у яких не було визначено клінічних проявів, біохімічних змін, властивих ураженням печінки, та були відсутні ультразвукові структурні зміни у паренхимі органу.

85 (58,22%) пацієнтів мали верифіковані діагнози: 25 (29,41%) з них - хворих на автоімунний гепатит, 12 (14,11%) - хворобу Вільсона, 6 (7,05%) - хронічний гепатит В, 4 (4,70%) - хронічний гепатит С, 1 (1,18%) - стеатоз печінки та 10 (11,76%) - на цироз. Варто зауважити, що у 27 (31,76%) пацієнтів з дифузною патологією печінки, на момент аналізу УЗ, нозологія захворювання ще не була визначена.

Технологія обробки УЗ для побудови моделей класифікації нормальної та патологічної текстури зображення печінки. Для проведення УЗД печінки застосовуються прилади, які дозволяють отримувати зображення у сірій шкалі. В процесі дослідження використовували конвексні датчики з частотою 3-5 МГц для вивчення органів черевної порожнини.

При цьому увага зверталась на особливості розташування та розміри печінки. Надавалась анатомічно-ехографічна характеристика паренхіми печінки, зокрема розташування судинних утворень (печінкових вен та портальної системи), жовчовивідних проток. Проводився вимір максимального діаметру портальної вени та спільної жовчної протоки. Надавалась характеристика стану круглої

зв'язки печінки, капсули печінки, в тому числі її конфігурації на зрізах. Зверталась увага на акустичну щільність та товщину капсули.

Досліджувався жовчний міхур, особливості його конфігурації, стан стінок та вмісту. При УЗД у В-режимі увага на особливості структури паренхіми в області воріт печінки та навколо жовчного міхура. Це пов'язано з обстеженням хворих з жировою інфільтрацією, у котрих саме в цих локалізаціях можлива візуалізація невеличких частин незміненої нормальної паренхіми. Для вивчення особливостей будови паренхіми печінки застосовували наступну методику: візуалізація паренхіми печінки через восьме чи дев'яте міжребер'я конвексним датчиком. При цьому вибирався зріз печінки з максимальною відсутністю судинних структур (область інтересу - ОІ). Окреслювався квадрат (або декілька квадратів), на глибині до 4 см з максимальною площею до 2.5 см кв. (рис.1). ОІ обиралася як у правій так і в лівій частках.

В подальшому дослідженні застосовували лінійний датчик з частотою 8-10 МГц (1);

глибина дослідження паренхіми не перевищувала 5 см. Отримані ультразвукові знімки фіксувались у режимах jpeg. Після чого знімки завантажувались до програми.

Технологія обробки зображень у сірій шкалі для побудови класифікаційних моделей, що відрізняють нормальну та патологічну текстури печінки реалізується у наступних етапах (рис. 2).

Етап А відповідає за формування вибірки ОІ зображень. При цьому аналізуються знімки отримані конвексним та лінійним датчиками. Нижче наведено інформацію щодо бази даних пацієнтів та об'єктів класифікації:

Для подальшого дослідження було надано 538 знімки УЗД печінки, з яких 238 (44.24%) - це незмінена картина печінки та 300 (55.76%) знімків пацієнтів з дифузною патологією печінки. 262 знімки були отримані за допомогою конвексного датчика, інші 276 – лінійного датчика (163 у стандартному режимі і 113 - у посиленому).

Щодо розподілення знімків УЗД по нормі/патології, як було зазначено у меті дослід-

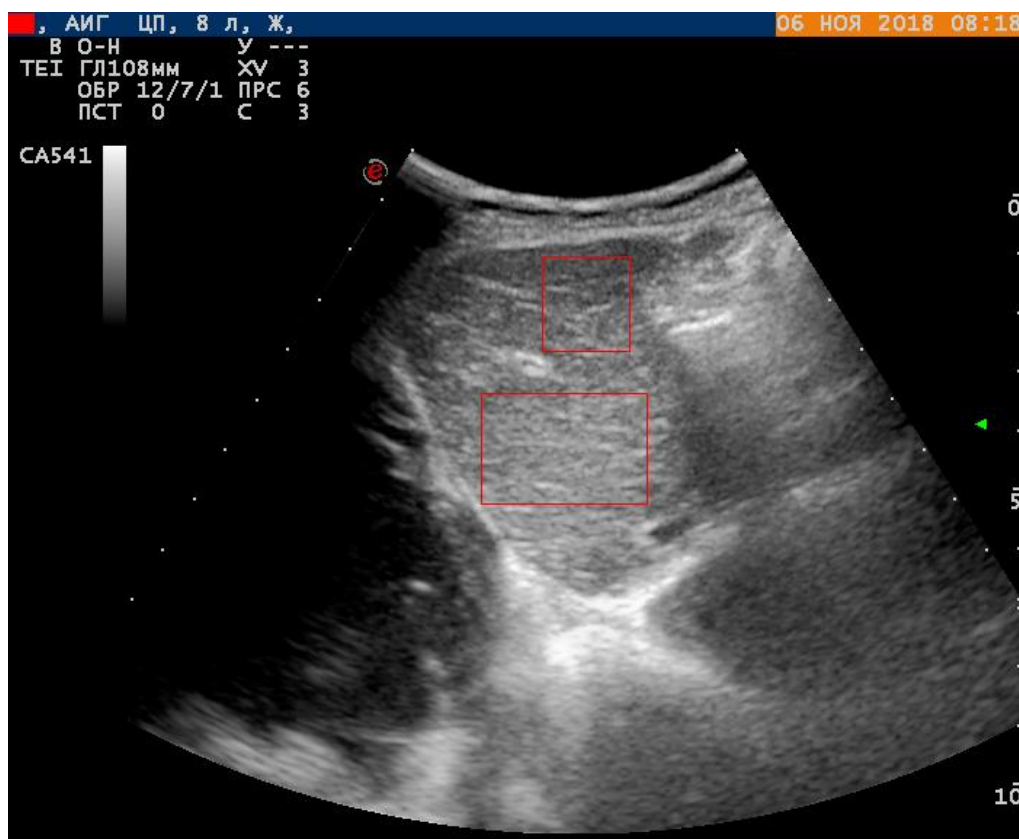


Рис. 1. Вибір ОІ на ехограмі зрізу печінки.

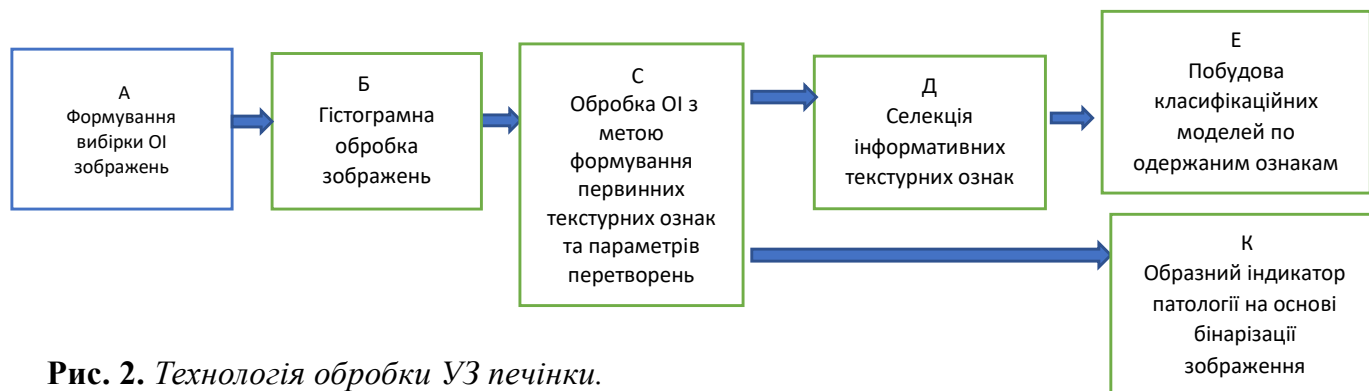


Рис. 2. Технологія обробки УЗ печінки.

дження, відносно типу датчика, ситуація виглядала наступним чином (табл. 1)

Із зазначених знімків УЗД, було одержано 1029 ОІ, з яких 489 (47.52%) ОІ норми та 540 (52.48%) ОІ патології. Робоча вибірка об'єктів дослідження складалася з 531 ОІ конвексного датчика, 308 ОІ лінійного датчика у стандартному режимі, 190 ОІ лінійного датчика у посиленому режимі. Щодо розподілення ОІ по нормі/патології відносно типу датчика, дані виглядають наступним чином (табл. 2)

Для отримання незміщених оцінок параметрів моделей та об'єктивних оцінок її якості робочі (загальні) вибірки розподілялись у просторі ознак подібно по дисперсії на: тренувальну (60% від загальної вибірки), валідаційну/тестову (20%) і тестову/екзаменаційну (20%) вибірки.

Етап Б складався з гістограмних перетворень (нормалізація, еквалізація, диференційне перетворення) [3,7], що вирівнюють якість зображень та роблять їх незалежними від встановлених налаштувань яскравості:

max-min нормалізація – приведення вихідного набору даних (яскравості пікселя) до певного діапазону (рис. 3);

еквалізація - вирівнювання гістограми зображення шляхом корекції яскравості окремих пікселів (рис. 4);

горизонтальна та вертикальна диференціація – зміна зображення на основі диференціювання яскравості сусідніх (по горизонталі/вертикалі відповідно) пікселів на зображенні.

Застосовані перетворення забезпечують стійкість технології обробки до налаштувань яскравості за індивідуальними особливостями сприйняття зорової інформації оператором дослідження (рис. 5-6).

На рис. 3-6 у верхньому ряду наведено вихідне зображення, праворуч - гістограма відтінків сірого до перетворення, у нижньому ряду - перетворене зображення, праворуч – гістограма одержаного зображення.

Етап С – формування та розрахунок множини первинних текстурних ознак зображення:

статистичні ознаки першого порядку для щільності розподілу градацій сірого [3];

Таблиця 1.

Розподілення УЗ норми та патології печінки у робочій вибірці

Назва вибірки	Опис	Кількість знімків	
		норми	патології
Конвексний датчик	Вибірка по знімкам УЗД, що були отримані з використанням конвексного датчика	130 (49.62%)	132 (50.38%)
Лінійний датчик	Вибірка по знімкам УЗД, що були отримані з використанням лінійного датчика	84 (51.53%)	79 (48.47%)
«Посилений» лінійний датчик	Вибірка по знімкам УЗД, що були отримані з використанням лінійного датчика (2)	24 (21.24%)	89 (78.76%)

Таблиця 2.
Розподілення ОІ норми та патології печінки у робочій вибірці

Назва вибірки	Кількість ОІ	
	норми	патології
Конвексний датчик	279 (52.54%)	252 (47.46%)
Лінійний датчик	175 (56.82%)	133 (43.18%)
«Посилений» лінійний датчик	35 (18.42%)	155 (81.58%)

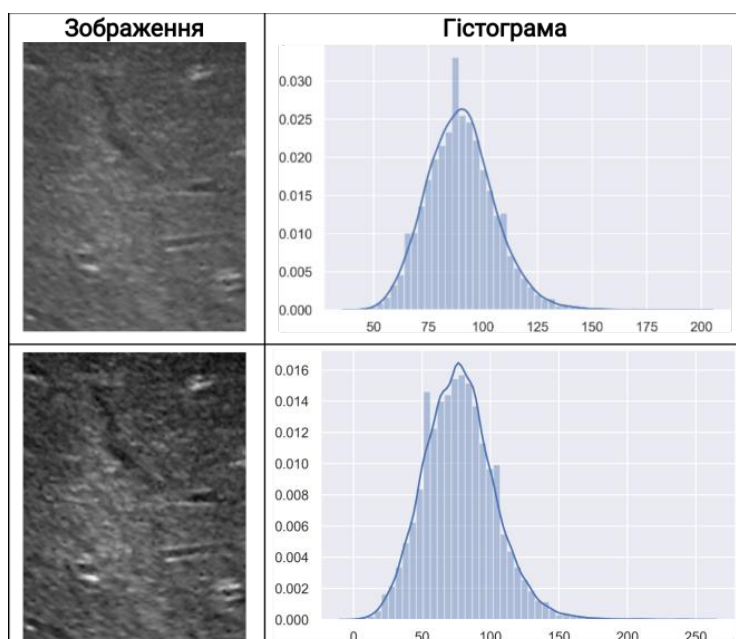


Рис. 3. *Нормалізація зображення.*

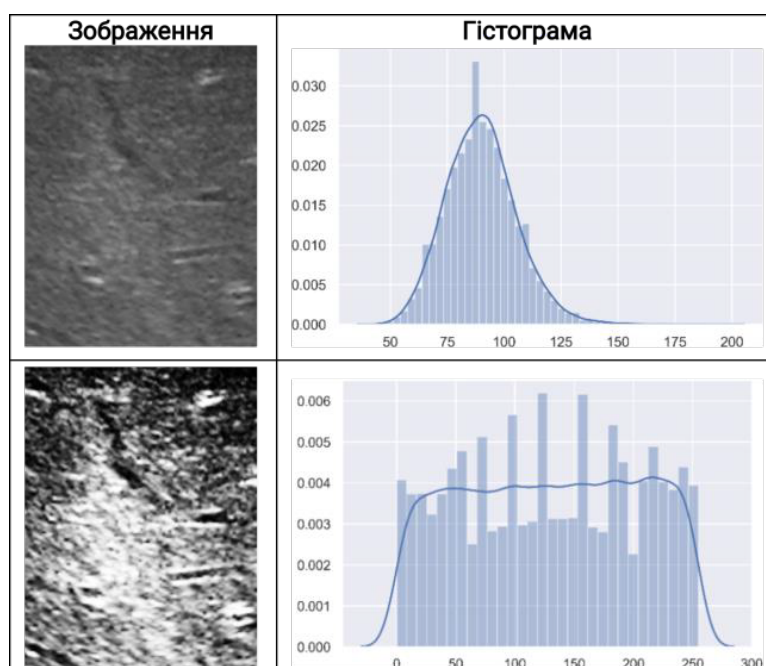


Рис. 4. *Еквалізація зображення.*

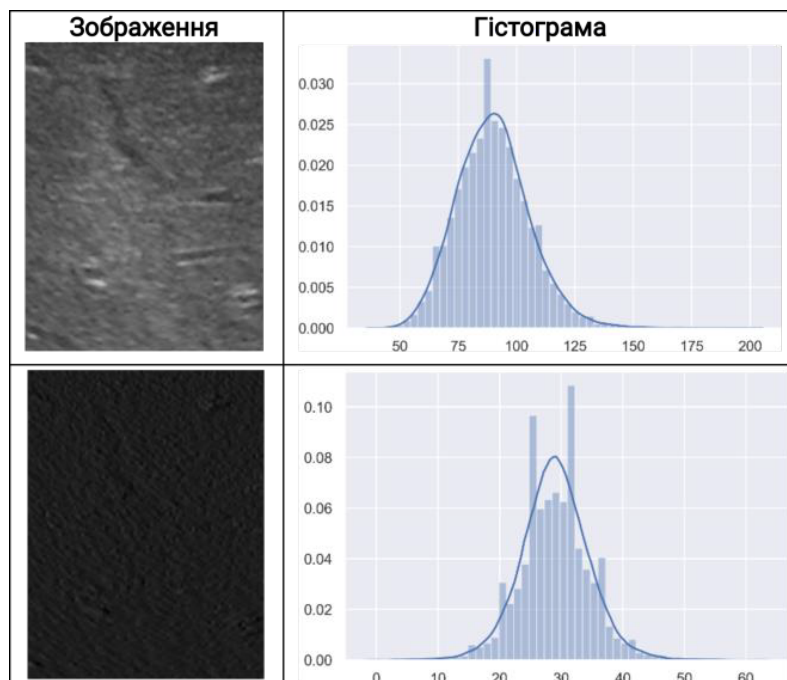


Рис. 5. Горизонтальна диференціація.

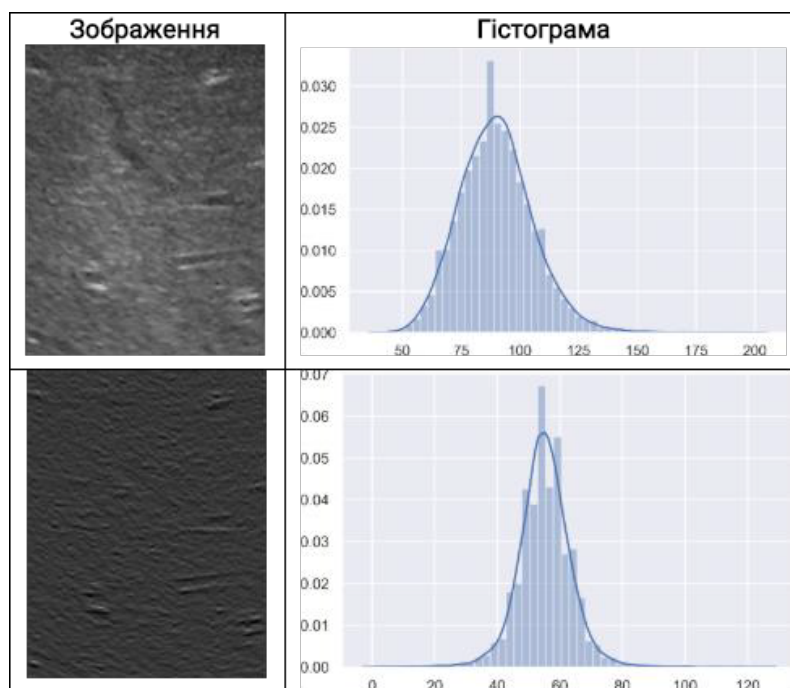


Рис. 6. Вертикальна диференціація.

статистичні ознаки другого порядку, що розраховуються на основі значень гістограм матриць суміжних пар відтінків сірого для GLCM (Gray-Level Co-Occurrence Matrix) та значень гістограми кількості пікселів певного відтінку сірого підряд для GLRLM (Gray-Level Run-Length Matrix) [9];

параметри моделей відтворень УЗ норми та патології печінки на основі лінійних моделей розгортки зображень та моделей ковзного вікна [7].

Деталі формування текстурних ознак п.1-3 наведено у роботах авторів [3-7,10]. Загальна множина ознак-претендентів на застосування

у алгоритмах класифікації зображень в залежності від залучення різних множин текстурних характеристик може сягати сотень тисяч.

Етап Д – селекція ансамблів найбільш інформативних ознак з множини, сформованої на етапі С. З первинної множини ознак відбираються кращі 10-15% по критерію нормованої міжкласової відстані [2]. Одержана множина просіюється з заданим кроком відтінків, виходячи з того, що близькі по кольору відтінки мають близьку роздільну здатність при класифікації. Фінальна селекція оптимальних ансамблів ознак [7], що буде застосована при навчанні класифікаційних моделей реалізується генетичним алгоритмом по складовому критерію: максимум відношення суми кореляцій ознак ансамблю зі змінною класу до суми кореляцій ознак ансамблю між собою. Критерій забезпечує відбір ансамблю ознак, що найбільш зв'язані з класами, при цьому найменш лінійно залежних одна від одною.

Етап Е – розрахунок ряду класифікаційних моделей.

Етап К полягав у розробці образного індикатора на основі бінаризації первинного УЗ. Параметри бінаризації знаходимо таким чином, щоб максимально відрізнити у двокольоровому варіанті зображення норми та

патології печінки. Процедурі бінаризації передуює нормалізація зображення. Було пророблено найбільш відповідний для підвищення точності класифікації білим та чорним кольорами метод нормалізації з застосованих у роботі гістограмних перетворень, ним виявилася еквалізація зображення.

Звичайно, під процесом бінаризації розуміється перетворення кольорового (або в градаціях сірого) зображення у двоколірне (чорно-біле). Головним параметром такого перетворення є поріг t - значення, з яким порівнюється яскравість кожного пікселя. За результатами порівняння, пікселю надається значення одного з двох бінарних кольорів. Існують різні методи бінаризації, які умовно розділено на дві групи – глобальні та локальні. У першому випадку величина порога залишається незмінною впродовж усього процесу бінаризації. У другому – зображення розбивається на області, у кожній з яких обчислюється локальний поріг.

В роботі застосовувалась частотна бінаризація, поріг t якої є змінним для кожного пікселя, приклади застосування перетворення наведено нижче (рис. 7-15). Класифікатори також розраховувались методом групового урахування аргументів (МГУА) в програмному забезпеченні GMDH Shell DS.

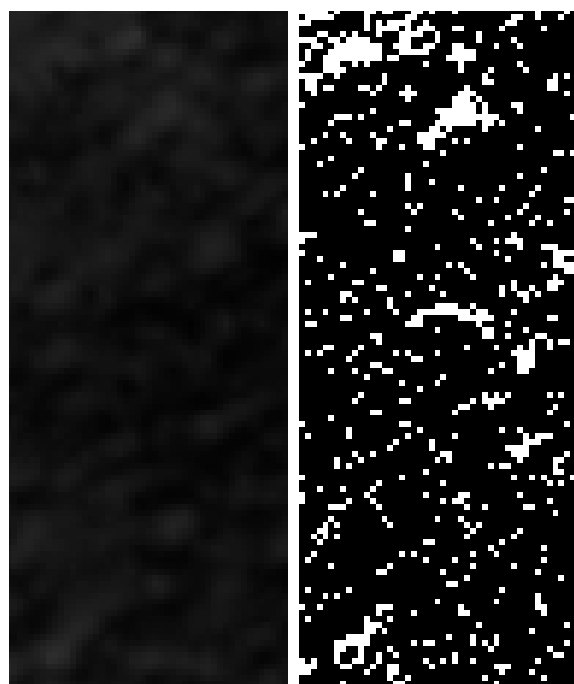


Рис.7. УЗ норми, конвексний датчик (тут і далі: вихідне-зліва, бінаризоване-справа),

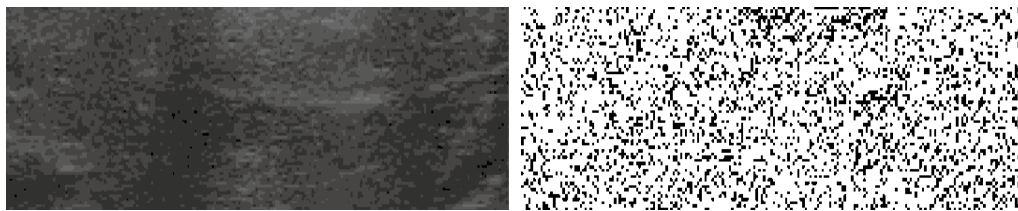


Рис.8. Типова патологія. Автоімунний гепатит, конвексний датчик

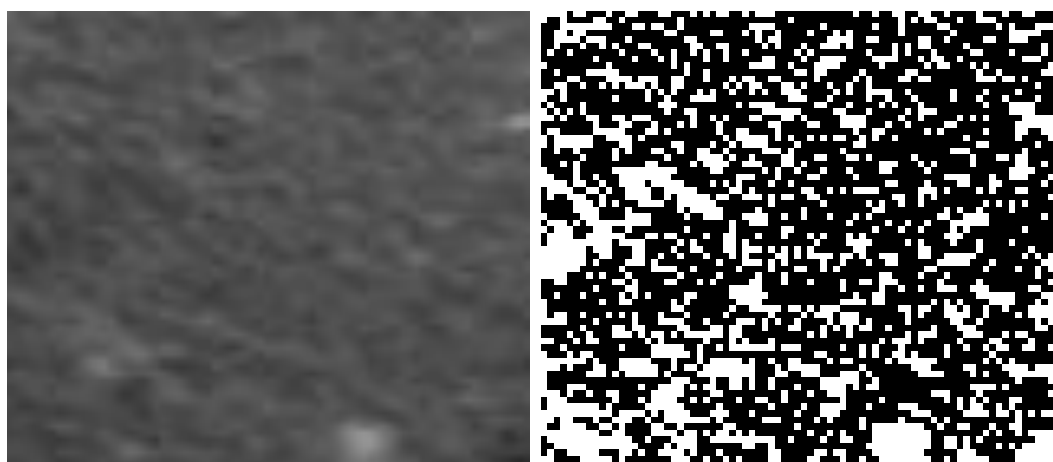


Рис.9. Складний випадок. Автоімунний гепатит, первинний склерозуючий холангіт; УЗ складне для класифікації, конвексний датчик.

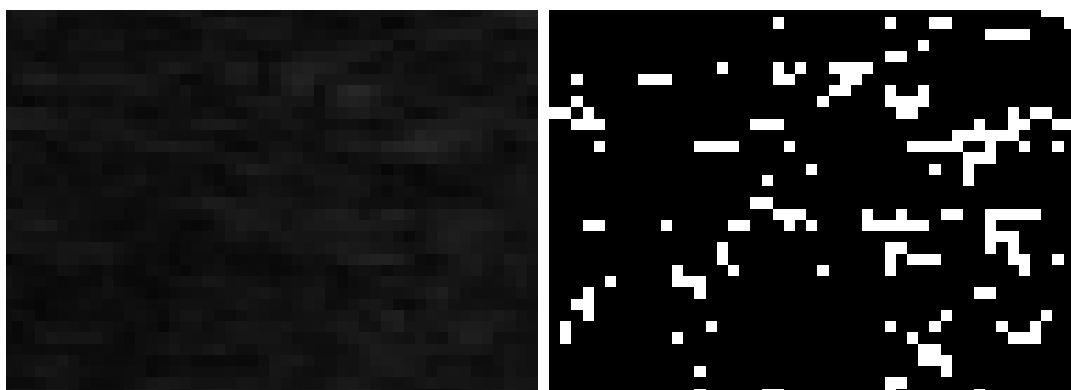


Рис.10. Типова норма. УЗ норми, лінійний датчик.

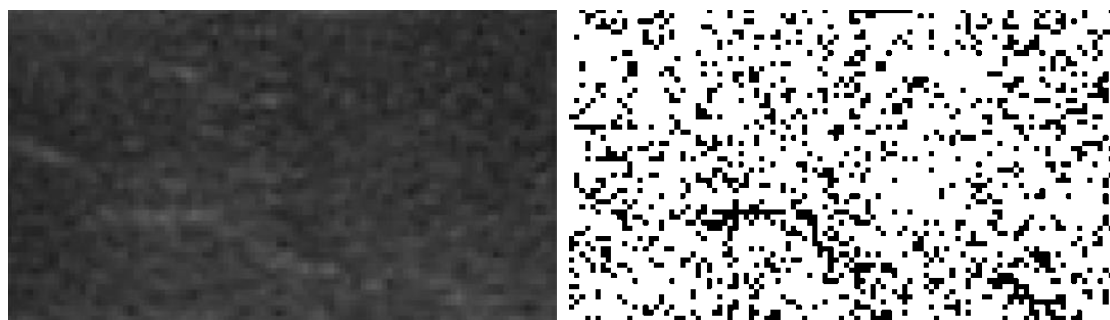


Рис.11. Типова патологія. Хвороба Вільсона, лінійний датчик.



Рис.12. Складний випадок. УЗ складне для класифікації, лінійний датчик

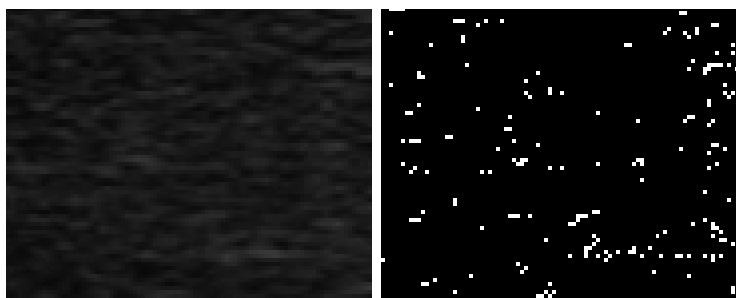


Рис.13. Типова норма. УЗ норми, «посилений» лінійний датчик.

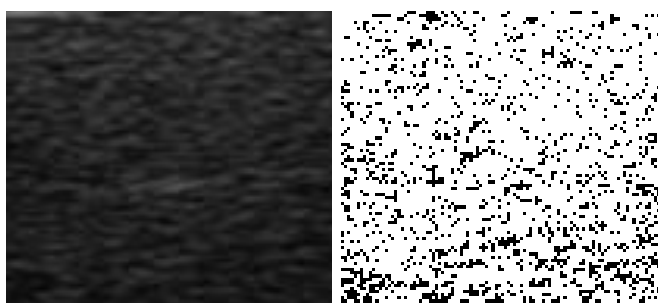


Рис.14. Типова патологія. Хронічний вірусний гепатит В, «посилений» лінійний датчик.

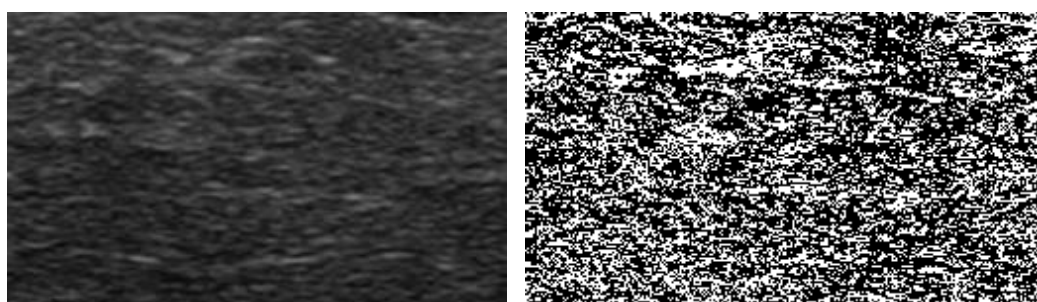


Рис.15. Складний випадок. Хронічний вірусний гепатит С; УЗ складне для класифікації, «по-силений» лінійний датчик.

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.) Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2013).

Результати та їх обговорення

Наведемо результати класифікації.

Конвексний датчик (convex). Навчальна вибірка – 317 об'єктів (167 об'єктів норми і 150 об'єктів патології). Валідаційна/тестова вибірка – 107 об'єктів (56 об'єктів норми і 51 об'єкт патології). Тестова/екзаменаційна вибірка – 107 об'єктів (56 об'єктів норми і 51 об'єкт

патології). Загальна вибірка – 531 об'єктів (279 об'єктів норми і 252 об'єкти патології).

Лінійний датчик (linear). Навчальна вибірка – 184 об'єкта (105 об'єктів норми і 79 об'єктів патології). Валідаційна/тестова вибірка – 62 об'єкти (35 об'єктів норми і 27 об'єктів патології). Тестова/екзаменаційна вибірка – 62 об'єкти (35 об'єктів норми і 27 об'єктів патології). Загальна вибірка – 308 об'єктів (175 об'єктів норми і 133 об'єкта патології).

«Посилений» лінійний датчик (reinforced linear). Навчальна вибірка – 114 об'єктів (21 об'єкт норми і 93 об'єкти патології). Валідаційна/тестова вибірка – 38 об'єктів (7 об'єктів норми і 31 об'єкт патології). Тестова/екзаменаційна вибірка – 38 об'єктів (7 об'єктів норми і 31 об'єкт патології). Загальна вибірка – 190 об'єктів (35 об'єктів норми і 155 об'єктів патології).

Таблиця 3.

Результати класифікації на вибірці конвексного датчику

Вибірка	Точність	Чутливість	Специфічність
МГУА			
Навчальна (60%)	0.785	0.753	0.814
Валідаційна (20%)	0.804	0.745	0.857
Тестова (20%)	0.766	0.745	0.786
Загальна (100%)	0.785	0.750	0.817
Логістична регресія			
Навчальна (60%)	0.795	0.767	0.82
Валідаційна (20%)	0.804	0.745	0.857
Тестова (20%)	0.766	0.765	0.768
Загальна (100%)	0.791	0.762	0.817
Випадковий ліс			
Навчальна (60%)	1.000	1.000	1.000
Валідаційна (20%)	0.792	0.760	0.821
Тестова (20%)	0.738	0.765	0.714
Загальна (100%)	0.906	0.905	0.907
AdaBoost			
Навчальна (60%)	0.972	0.967	0.976
Валідаційна (20%)	0.729	0.686	0.768
Тестова (20%)	0.710	0.725	0.696
Загальна (100%)	0.870	0.861	0.878
ВЛДОС			
Навчальна (60%)	0.937	0.921	0.952
Валідаційна (20%)	0.906	0.900	0.911
Тестова (20%)	0.879	0.922	0.839
Загальна (100%)	0.919	0.917	0.921

Таблиця 4.
Результати класифікації на вибірці лінійного датчику

Вибірка	Точність	Чутливість	Специфічність
МГУА			
Навчальна (60%)	0.864	0.810	0.905
Валідаційна (20%)	0.774	0.741	0.800
Тестова (20%)	0.774	0.778	0.771
Загальна (100%)	0.828	0.789	0.857
Логістична регресія			
Навчальна (60%)	0.897	0.911	0.886
Валідаційна (20%)	0.758	0.704	0.800
Тестова (20%)	0.806	0.852	0.771
Загальна (100%)	0.851	0.857	0.846
Випадковий ліс			
Навчальна (60%)	1.000	1.000	1.000
Валідаційна (20%)	0.742	0.778	0.714
Тестова (20%)	0.855	0.704	0.971
Загальна (100%)	0.919	0.895	0.937
AdaBoost			
Навчальна (60%)	1.000	1.000	1.000
Валідаційна (20%)	0.726	0.778	0.686
Тестова (20%)	0.871	0.741	0.971
Загальна (100%)	0.919	0.902	0.931
ВЛДОС			
Навчальна (60%)	0.902	0.861	0.933
Валідаційна (20%)	0.903	0.926	0.886
Тестова (20%)	0.984	0.963	1.000
Загальна (100%)	0.919	0.895	0.937

Таблиця 5.
Результати класифікації на вибірці «посиленого» лінійного датчику

Вибірка	Точність	Чутливість	Специфічність
МГУА			
Навчальна (60%)	0.965	0.968	0.952
Валідаційна (20%)	0.816	0.871	0.571
Тестова (20%)	0.868	0.871	0.857
Загальна (100%)	0.916	0.929	0.857
Логістична регресія			
Навчальна (60%)	1.000	1.000	1.000
Валідаційна (20%)	0.868	0.935	0.571
Тестова (20%)	0.895	0.871	1.000
Загальна (100%)	0.953	0.961	0.914
Випадковий ліс			
Навчальна (60%)	1.000	1.000	1.000
Валідаційна (20%)	0.868	1.000	0.286

Тестова (20%)	0.921	0.935	0.857
Загальна (100%)	0.958	0.987	0.829
AdaBoost			
Навчальна (60%)	1.000	1.000	1.000
Валідаційна (20%)	0.895	1.000	0.429
Тестова (20%)	0.895	0.903	0.857
Загальна (100%)	0.958	0.981	0.857
ВЛДОС			
Навчальна (60%)	0.965	0.978	0.905
Валідаційна (20%)	1.000	1.000	1.000
Тестова (20%)	1.000	1.000	1.000
Загальна (100%)	0.979	0.987	0.943

Таблиця 6.

Результати класифікації за чорно-білими пікселями за другим способом частотної бінаризації

Датчик	Точність	Чутливість	Специфічність
Конвексний	0.757	0.817	0.703
Лінійний	0.821	0.714	0.903
«Посилений» лінійний	0.984	1.000	0.914

Діагностична ефективність оцінюється за 3 критеріями: чутливість, специфічність та точність у класі. Як слідує з аналізу таблиць 3-5 найбільш якісні результати класифікації за тестом одержано за алгоритмом ВЛДОС.

Проте, одною з актуальних проблем застосування систем КД є проблема зрозумілості результатів аналізу, що отримано завдяки ШІ. Тобто існує проблема прозорості інтерпретації результатів аналізу ШІ для інтелекту – лікаря УЗД, що юридично відповідає за постановку діагнозу. Ця проблема ставить задачу знаходити числові, візуальні, образні індикатори, що зв'язані з процесом прийняття рішень ШІ, які нададуть вагомий підстави для лікаря УЗД свідомо приєднатися до «КД» чи поставити його під сумнів та провести додаткові дослідження [3,7,9].

Висновки

Проведеними дослідженнями ефективності існуючих та представлених у роботі

різноманітних текстурних ознак для розрізнення зображень нормальної та патологічно зміненої печінки, на основі УЗ у «сірій шкалі», розроблено селективні алгоритми для формування ансамблів інформативних ознак, призначених для застосування при машинному навчанні класифікаційних алгоритмів.

Розроблено ряд аналітичних та мережоподібних (ліси) класифікаційних моделей для вирішення задачі диференціації норми та патології при ХДЗП.

Найбільш ефективною була класифікація бінаризованих зображень, при застосуванні якої точність діагностики коливалась від виду трансдюсера від 75.7% (конвекс) до 98.4% («посилений» лінійний), чутливість від 0.817 (конвекс) до 1.000 («посилений» лінійний) та специфічність від 0.703 (конвекс) до 0.914 («посилений» лінійний).

Показники діагностичної ефективності дають підстави для застосування цього класифікатора в системі підтримки прийняття медичних рішень для комп'ютерного аналізу УЗ при ХДЗП.

Література

1. Дороничева АВ, Косых НЭ, Полуминенко СК, Савин СЗ. Методы анализа медицинских изображений. Экологічна безпека та природокористування. 2014;(16):148-170. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ebpk_2014_16_18.
2. Дыкан ИН, Круглый В, Настенко ЕА, Павлов ВА, Солодущенко В. В. Разностные гистограммы матриц смежности изображений УЗ в задаче диагностики заболеваний печени. Международный научный журнал Интернаука. 2019;(11): <https://doi.org/10.25313/2520-2057-2019-11>
3. Настенко ЄА, Дикан ІМ, Тарасюк БА, Павлов ВА, Носовець ОК, Бабенко ВО, Круглий ВВ, Діба МБ, Солодущенко ВВ. Класифікація станів печінки при дифузних захворюваннях на основі статистичних показників текстури ультразвукових зображень та МГУА. Індуктивне моделювання складних систем. Збірник наук. праць. К.: МННЦІТС, 2019; 11:104-113
4. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс]. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 2021.(22): http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm.
5. Bayani A, Langarizadeh M, Radmard AR, Nejad AF. Quality Improvement of Liver Ultrasound Images Using Fuzzy Techniques. *Acta Inform Med.* 2016; (6): 380-384. doi:10.5455/aim.2016.24.380-384. PMID:28077898; PMCID: PMC5203744
6. Dana J, Venkatasamy A, Saviano A, Lupberger J, Hoshida Y, Vilgrain V, Nahon P, Reinhold C, Gallix B, Baumert TF. Conventional and artificial intelligence-based imaging for biomarker discovery in chronic liver disease. *Hepatol Int.* 2022 Jun;16(3):509-522. doi: 10.1007/s12072-022-10303-0. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35138551; PMCID: PMC9177703.
7. Hrishko D, Trofymenko O, Nosovets O, Bovsunoskaja K, Dykan I, Tarasiuk B, Pavlov V, Nastenko Ie. Optimal Complexity Structures of Ultrasound Image Models in Diagnostic Decision-Making System. Proceedings of the XVI IEEE International Conference CSIT-21& International Workshop on Inductive Model-
ing. Lviv, UKRAINE, 23-26 September, 2021. 390-393. ISBN 978-1-6654-4257-2 <https://ieeexplore.ieee.org/document/9648686>
8. Lee HW, Sung JJY, Ahn SH. Artificial intelligence in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;36(3):539-542. doi: 10.1111/jgh.15409. PMID: 33709605.
9. Nastenko I, Maksymenko V, Galkin A, Pavlov V, Nosovets O, Dykan I, Tarasiuk B, Babenko V, Umanets V, Petrunina O, Klymenko D. (2021) Liver Pathological States Identification with Self-organization Models Based on Ultrasound Images Texture Features. In: Shakhovska N., Medykovsky M.O. (eds) *Advances in Intelligent Systems and Computing V. CSIT 2020. Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol 1293. Springer, Cham. ISSN 2194-5357, ISSN 2194-5365 (electronic), ISBN 978-3-030-63269-4, ISBN 978-3-030-63270-0 (eBook) https://doi.org/10.1007/978-3-030-63270-0_26.
10. Nastenko IA, Maksymenko V, Dykan I, Nosovets O, Tarasiuk B, Pavlov V, Babenko V, Kruhlyi V, Soloduschenko V, Dyba M, Umanets V. (2020). Liver Pathological States Identification in Diffuse Diseases with Self-Organization Models Based on Ultrasound Images Texture Features. 2020 IEEE 15th International Conference on Computer Sciences and Information Technologies (CSIT). 2020; 2: 21-25. DOI: 10.1109/CSIT49958.2020.9321999.
11. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002; (10):2614-2618. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x. PMID: 12385448.
12. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009 Mar; 49 (3):1017-44. doi: 10.1002/hep.22742. PMID: 19243014.
13. Singh P, Mukundan R, De Ryke R. Feature Enhancement in Medical Ultrasound Videos Using Contrast-Limited Adaptive Histogram Equalization. *J Digit Imaging.* 2020; 33(1):273-285. doi: 10.1007/s10278-019-00211-5. PMID: 31270646; PMCID: PMC7064707.

АНАЛІЗ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ЗОБРАЖЕНЬ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ТЕКСТУРНИХ ПАРАМЕТРІВ ГРАДАЦІЙ СІРОГО

*І.М. Дикан, Є. Настенко, О.В. Павлов,
Б.А. Тарасюк, В.О. Бабенко, В.В. Круглий,
В.В. Солодущенко, М.О. Гончарук,
І.В. Андрущенко, М.С. Гупало, О.А. Авер'янова*

В роботі запропонована технологія аналізу ультразвукових зображень на основі текстурних характеристик для розбудови системи прийняття медичних рішень визначення наявності патологічних змін при дифузних захворюваннях печінки. Застосовано перелік відомих та запропонованих авторами алгоритмічних рішень для формування та селекції інформативних ознак, розроблено версію класифікаційного алгоритму Random Forest на якому досягнуто (у порівнянні з відомими аналогами) найвищі показники якості класифікації норма-патологія печінки. Забезпечення «пояснювальності» рішення комп'ютерної діагностики для лікаря ультразвукової діагностики досягається супроводжуванням діагностичного висновку образним індикатором, що являє собою бінаризоване перетворення первинного ультразвукового зображення, де бінарні кольори пов'язані з відповідним класом норма-патологія. Перетворення являє собою своєрідний «підсилювач» ефекту наявності патології, що дозволяє лікарям ультразвукової діагностики свідомо приєднатися до висновку штучного інтелекту чи поставити під сумнів його діагноз та рекомендувати додаткові дослідження. Систему передано для дослідної експлуатації співавторам роботи, спеціалістам ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Ключові слова. Дифузні захворювання печінки, текстурний аналіз, ультразвукове зображення, класифікація, селекція ознак, випадковий ліс, частотна бінаризація.

ANALYSIS OF ULTRASOUND IMAGES OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES USING TEXTURE PARAMETERS OF GRAY GRADATIONS

*I. Dykan, E. Nastenko, O.V. Pavlov,
B. Tarasyuk, V. Babenko, V. Kruglyi,
V. Solodushchenko, M. Honcharuk,
I. Andrushchenko, M. Hupalo,
O. Averyanova*

The paper proposes a technology for analyzing ultrasound images based on textural characteristics for the development of a medical decision-making system for determining the presence of pathological changes in diffuse liver diseases. The list of algorithmic solutions known and proposed by the authors for the formation and selection of informative features was applied, a version of the Random Forest classification algorithm was developed, which achieved (compared with known analogues) the highest quality indicators of the classification of normal liver pathology. Ensuring the «explainability» of the computer diagnostic solution for radiologists is achieved by accompanying the diagnostic conclusion with an image indicator, which is a binarized transformation of the primary ultrasound image, where the binary colors are associated with the corresponding norm-pathology class. The transformation is a kind of «amplifier» of the effect of the presence of pathology, which allows radiologists to consciously agree with the conclusion of artificial intelligence or question its diagnosis and recommend additional research. The system was handed over to the co-authors of the work, specialists of the Institute of Nuclear Medicine and Radiodiagnosis of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, for trial operation.

Keywords. Diffuse liver diseases, texture analysis, ultrasound imaging, classification, feature selection, random forest, frequency binarization.

Лікарські засоби, що широко використовуються, як радіопротектори і радіомітигатори

І.М. Дикан¹, М.М. Колотілов¹,
А. Алексеєнко², І.В. Андрущенко³,
С. Антон⁴, Е.В. Туз⁵, А.В. Лобода⁶

ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики» НАМН України¹
Martin Health Physician Group Family Medicine, Флорида, США²
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця³
Компанія «EMEX Medical GmbH», Геретсвід, Німеччина⁴
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України⁵,
КНП "Академія здоров'я людини"⁶

Радіомодифікатори – фізичні та хімічні лікарські засоби (ЛЗ), здатні посилити (радіосенсибілізатори) або послабити (радіопротектори) радіочутливість клітин, тканин чи організму загалом. Механізм дії радіомодифікаторів заснований на штучній зміні різних сторін життєдіяльності пухлинних та нормальних клітин: проходженні клітинного циклу, посилення або ослаблення репаративного потенціалу, апоптозу, проліферативної активності, метаболізму, постачання киснем...

Радіопротектори – ЛЗ (хімічні сполуки, отримані синтетичним шляхом або екстраговані з природних продуктів), які вводять в організм до його опромінення для зменшення пошкодження нормальних тканин, викликаних іонізуючим випромінюванням, та швидшого їх післяпроменевого відновлення, для профілактики та лікування променевої хвороби. Применення радиопротекторов после облучения обычно малоэффективно [48].

Радіопротектори застосовують під час променевої терапії онкологічних хворих. Головним призначенням радіопротекторів короткочасної дії є захист організму від одноразового або відносно нетривалого іонізуючого випромінювання досить високої потужності.

Радіомітигатори (від англ. to mitigate – пом'якшувати, послаблювати) – відносно новий термін у вітчизняній клінічній радіології та радіаційній фармакології, широко представлений у зарубіжній літературі, де означає ЛЗ невідкладної та ранньої терапії

радіаційних уражень, здатне при введенні в організм у ранні терміни (година, доба) після радіаційного впливу надавати лікувальний ефект, який знижує ушкоджуючу дію іонізуючого випромінювання на клітини критичних систем організму. Передбачається, що радіомітигатори займають місце між радіопротекторами швидкої (екстреного) дії та засобами підтримуючої та замісної терапії, що застосовуються при наданні спеціалізованої медичної допомоги у стаціонарі [48].

Створення адекватної реальності бази даних з радіопротекторів – необхідність, продиктована розвитком науки та техніки, загрозою розвитку надзвичайних ситуацій...

Довідник (наша перша база даних) — видання практичного призначення, з коротким викладом відомостей у систематичній формі, з розрахунку на вибіркоче читання, на те, щоб можна було швидко і легко навести по ньому довідку.

Дуже зручний та інформативний довідник [3] (енциклопедичний стиль викладу) 1988 р. складався з 3 розділів (Лікарські засоби в експериментальній терапії променевих уражень, Виведення інкорпорованих радіонуклідів, Клінічне використання) охоплював значну кількість ЛЗ. Однак зазначимо, що згідно з Вікіпедією термін «доказова медицина» вперше почав використовуватися з осені 1990 р. ... а її методологія ще пізніше ...

Існували потім й інші подібні, але менш інформативні монографії, в яких виклад кон-

центрувався навколо однієї й тієї ж обмеженої кількості тих самих ЛЗ, наприклад, [1,2].

База даних – організована відповідно до певних правил і підтримувана в пам'яті комп'ютера сукупність даних, що характеризує актуальний стан деякої предметної області та використовується для задоволення потреб користувачів.

Відома база даних факультету біофізики Мумбайського університету Індії (сайт m.u.ac.in). Створена на основі критичної оцінки 100 ЛЗ за інформацією, доступною в PubMed, різних наукових журналах та книгах, що рецензуються, тощо. Інформація про ці ЛЗ класифікована за різними характеристиками, такими як фізико-хімічні властивості, мішені ЛЗ, радіобіологічні дослідження, клінічні випробування, токсичність, спектри фармакологічної дії [19].

Відома відкрита база даних Radioprotectors.org, що містить актуальний список 186 ЛЗ із доведеними радіопротекторними властивостями. Всі радіопротектори анотовані відповідною хімічною та біологічною інформацією, включаючи транскриптомні дані, і можуть бути відфільтровані відповідно до їх властивостей [8].

Мета огляду – конспективно перерахувати широко використовувані ЛЗ, які можуть бути використані як легкодоступні нетоксичні радіопротектори та радіомітигатори у відповідних ситуаціях.

Адже різні ЛЗ, які в годину X можуть просто опинитися у вас в домашній аптечці, найчастіше мають інші не описані в інструкції властивості. Якщо чогось зараз, ацетилцистеїн (АЦЦ) у Вас є, а от табельних радіопротекторів цистаміну, цистафосу, гаммафосу, цистеаміну або Б-190 (індралін) у звичайній аптеці немає і швидше за все не буде...

Кофеїн ($C_8H_{10}N_4O_2$) [21, як обґрунтування для подальших досліджень тут і далі вказано джерело з бази Radioprotectors.org] – ЛЗ, алкалоїд пуринового ряду. Є самим часто приймаємим нейроактивним препаратом у світі, міститься в рослинах, таких, як кава, чай, какао, мате, гуарана, кола та інших. Родинними кофеїну алкалоїдами рослинного походження є теобромін і теофілін. Смертельна гостра пероральна доза кофеїну для людини оцінюється в 10-14 г (150-200 мг/кг маси тіла). В

рамках перепрофілювання [36] ЛЗ кофеїн [39] – засіб онкологічної і радіологічної фармакології. Потенціальний індуктор аутофагії. Кофеїн зменшує ризики розвитку раку та меланоми шкіри, колоректального раку. Залежно від дози кофеїн має радіопротекторну дію, підвищує чутливість пухлинних клітин до іонізуючого випромінювання (радіосенсібілізуючи ефекти кофеїну пов'язані з пригніченням активності протеїнкіназ), підсилює протипухлинну дію хіміопрепаратів, особливо агентів, що ушкоджують ДНК (можливо, може допомогти в подоланні природної лікарської стійкості), надає захисну дію проти цитогенотоксичності, викликану вінбластином [22,39].

Кофеїн (5 мг/кг та 15 мг/кг маси тіла), що вводиться до або після загального гамма-випромінювання мишей 1,5 Гр помітно знижував частоту радіаційно-індукованих хромосомних аберацій [21]. Споживання кофеїну, навіть у високих дозах, не пов'язане із підвищенням рівня сироваткових ферментів або випадками клінічно очевидного ураження печінки.

АЦЦ ($C_5H_9NO_3S$) [74] – муколітичний, відхаркувальний ЛЗ з антиоксидантною, протизапальною, протиінфекційною, радіопротекторною, пульмопротекторною, антитанцерогенною дією. Описано приклади використання АЦЦ у променевої діагностики та терапії для радіопротекції організму і органів хворого [ННК]. Введення АЦЦ пом'якшує негативний вплив променевої терапії на загоєння післяопераційної рани за допомогою зменшення маркерів окисного стресу. АЦЦ достовірно зменшує рентгеновську щільність тканини грудної залози, тобто знижує ризик виникнення раку. Доведено, що внутрішньовенне і пероральне введення АЦЦ запобігає розвитку нефропатії після застосування рентгеноконтрастних засобів [37].

АЦЦ поєднує в собі властивості одночасно і неспецифічної токсикотропної протитрути (що вступає у фізико-хімічні взаємодії з токсичними речовинами в організмі людини), і токсикокінетичної протитрути (що впливає на швидкість процесів деградації токсичних молекул). АЦЦ активізує синтез глутатіону, що є важливим фактором хімічної детоксикації.

Згідно експерименту (одноразове рентгєнівське опромїнення 4 Гр та АЦЦ 300 мг/кг 1 раз на день протягом 7 днїв до опромїнення) АЦЦ може бути потенційним радіопротектором, здатним запобігати виникненню оварїальної недостатності та відновлювати оварїальний резерв [74].

Церулоплазмїн (середня молекулярна маса у діапазонї 150 000—160 000 г/моль) – це поліфункціональний білок (гїкопротеїн), що містить мідь, яка присутня в плазмі кровї. Належить до біогенних ЛЗ. Відомим є препарат «церулоплазмїн ліофізований для ін'єкцій», який має детоксикуючу, протизапальну, антиоксидантну, гемостимулюючу, імунотропну, протипухлинну дію. Підвищує стабільність клітинних мембран (антиоксидантна дія, гальмування перекисного окислення ліпїдів), бере участь вїонному обмінї, імунотропних реакціях, стимулює гемопоез (червоний пагїн кровотворення), зменшує інтоксикацію. Церулоплазмїн бере участь у неспецифічному захистї організму від шкідливих факторів.

Показання: анемії рїзного генезу у дорослих та дїтей (старше 6 мїс); лейкопенїя; кахексія; інтоксикація; у комплексній терапїї онкологічних хворих; передопераційна підготовка у ослаблених хворих із анемією; масивна та помїрна крововтрата під час хїрургїчного втручання; гнїйно-септичні ускладнення у ранньому післяопераційному періодї; остеомїєліт (гострий та хронїчний).

Відсоток гальмування росту пухлини лежить в інтервалї від 20 % до 50 %. Радїопротекторна дія препарату реалїзується при введеннї церулоплазмїну до іонїзуючого опромїнення або в ранній період після опромїнення.

Препарат «Церулоплазмїн» при введеннї його до, або у ранній час після опромїнення підвищує резистентність тварин та клітин *in vitro* до радїації. Церулоплазмїн нормалїзує показники периферичної кровї тварин у ранні строки після опромїнення: гальмує зниження кількостї лейкоцитів, підтримує вміст гемоглобїну та підвищує кількість ретикулоцитів, що свїдчить про відновлення червоного ростка кровотворення. Одноразове тотальне опромїнення щурів у дозах 1 Гр, 3 Гр, 5 Гр приводить до зниження вмісту церулоплазмїну у ранній постпроменевої

перїод. Ступїнь змін і час відновлення рївня ендогенного церулоплазмїну залежить від дози опромїнення. Введення препарату «Церулоплазмїн» 10 мг/кг за 1 годину до опромїнення у дозах 1 Гр, 3 Гр та 5 Гр нормалїзує вміст ендогенного церулоплазмїну. Радїозахисні властивостї та відсутність побічних ефектів дозволяють рекомендувати препарат «Церулоплазмїн» як ефективний засіб захисту при опромїненнї [4].

Ібупрофєн ($C_{13}H_{18}O_2$) [63] — нестероїдний протизапальний ЛЗ із групи похідних пропїонової кислоти, що має болезаспокїйливу та жарознижувальну дію. Виявлена радїопротекторна активність ібупрофєну може бути пов'язана зі стимуляцією механїзмів стресової відповідї на γ -опромїнення через активацію шляхів пролонгування життя або індукцією гормезису [63].

Ацетилсалицилова кислота ($C_9H_8O_4$) [16] — ЛЗ, що має знеболювальну, жарознижувальну, протизапальну дію, є блокаторм циклооксигенази тромбоцитів (не плутати з антикоагулянтами).

Гїстопатологїчний радїопротекторний ефект ЛЗ в експериментї (щурї, опромїнення всього тїла, одноразова доза 6 Гр, 200 мг/кг) був бїльш виражений при використаннї ЛЗ як радїомїтігатора [16].

Карнозин ($C_9H_{14}O_3N_4$) [70] — природний дипептид β -аланїл-L-гїстидин. Виявлений у високих концентраціях у м'язах та тканинах головного мозку. Має антиоксидантну, протизапальну, актопротекторну, антигїкозилюючу, геропротекторну, нейропротекторну, мембранопротекторну, гїпогїкімічну дію. Послаблює цитокїновий шторм у хворих із COVID-19 та попереджає розвиток ускладнень COVID-19 [17,70].

Оцїнка радїопротекторної дїї карнозину на загоєння прямокутної рани в передньоспинній ділянцї (γ -опромїнення на все тїло через 72 години після операції) виконана у самців щурів. Карнозин вводили через 48 годин після операції або за 1 годину 30 хвилин до опромїнення. У всі дослідженї періоди можна було спостерїгати, що у тварин, які отримували карнозин, грануляційна тканина була краще розвинена, нїж у контрольній групї, і вона була близька до такої з контрольної групї [70].

Циклоспорин ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$) [73] — ЛЗ, потужний імунодепресант, що селективно діє на Т-лімфоцити. Являє собою циклічний нерибосомний поліпептид, що складається з 11 амінокислот, продукується ґрунтовими грибками виду *Tolyocladium inflatum*.

60% мишей, які отримували циклоспорин до опромінення (самці C57B/6 у віці від 10 до 12 тижнів піддавалися опроміненню в дозі 14,5 Гр і щодня до 10-го дня отримували або ЛЗ, або фосфатно-сольовий буфер у контрольній групі), вижили порівняно з 27% у контролі [73].

Метформін ($C_4H_{11}N_5$) [75] — таблетований цукрознижувальний ЛЗ класу бігуанідів для прийому внутрішньо. Застосовується при лікуванні цукрового діабету 2-го типу, особливо в осіб із надмірною вагою та ожирінням і при цьому збереженою нормальною функцією нирок.

При правильному призначенні метформін викликає мало побічних ефектів (переважно шлунково-кишкові розлади) і пов'язаний з низьким ризиком гіпоглікемії. Лактоацидоз (накопичення молочної кислоти в крові) може бути при передозуванні та призначенні людям з протипоказаннями, але в іншому значного ризику немає. Метформін сприяє зниженню рівня холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів і не викликає збільшення маси тіла. Один з найбільш значущих ефектів метформіну – достовірне зниження смертності від ускладнень серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті. Входить до списку найважливіших ЛЗ ВООЗ [57].

Згідно з результатами експерименту в моделі опромінення всього тіла на мишах метформін може бути використаний як радіопротектор кісткового мозку [57,75].

Холекальциферол, вітамін D_3 ($C_{27}H_{44}O$) [59] — жиророзчинний вітамін. Утворюється в шкірі під дією УФ-променів з 7-дегідрохолестерину. захищає ендотеліальні клітини людини від викликаного опроміненням старіння та апоптозу [52].

Вітамін D_3 завдяки його профілактичній/покращувальній дії, заслуговує на серйозну увагу як захисний агент від сублетального радіаційного ураження, зокрема, викликаного низьким рівнем радіації [14].

Амифостин ($C_5H_{15}N_2O_3PS$) [42]. Цитопротекторний засіб. Це тіофосфат, що оказує захисну дію на клітини, не залучені до пухлинного росту, від цитотоксичних ефектів ДНК-зв'язуючих хіміотерапевтичних ЛЗ (класичних алкілюючих препаратів: циклофосамід, мітоміцину С, препаратів платини) [45].

Єдиний хімічний радіопротектор, схвалений Управлінням санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США, в цей час. Однак використання амифостину визнано недоцільним у широкій клінічній практиці через високу токсичність та незручність введення [43].

Артемізинін ($C_{15}H_{22}O_5$) [34] та його напівсинтетичні похідні - це група ЛЗ, які мають найбільш швидку дію серед усіх існуючих ЛЗ проти тропічної малярії, викликаной паразитом *Plasmodium falciparum*. Цей препарат був відкритий у 1972 р. китайським фармакологом Ту Юю, яка отримала за це відкриття у 2015 р. половину Нобелівської премії з медицини та фізіології. Використання ЛЗ, що містять похідні артемізиніна (артемізинін-комбіновані препарати), є стандартом лікування тропічної малярії у всьому світі. Артемізинін виділяють з полину однорічного (*Artemisia annua*).

Артемізиніни мають антибактеріальну (наприклад, активність щодо пародонтопатогенних мікроорганізмів *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum subsp. animalis*, *Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum* та *Prevotella intermedia*), протигрибкову, антилейшманіозну, протівірусну, антиоксидантну, протипухлинну (показано на раку молочної залози, товстої кишки, легень, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, нирок, гліомах, меланомах та лейкемії), антиметастатичну та протизапальну дію, ініціюють апоптоз, онкоз, ферроптоз [11].

Проти коронавірусу найефективнішим виявився артезунат, за ним артеметер, екстракт *Artemisia annua* та артемізинін [79]. Екстракти мали антимікробну дію [34].

Теафлавін ($C_{29}H_{24}O_{12}$) [29] та його похідні, відомі під загальною назвою теафлавіни, являють собою поліфеноли - антиоксиданти, які утворюються в результаті конденсації флаван-3-олів у чайному листі під час фер-

ментативного окислення (іноді помилково званого ферментацією) чорного чаю. Теафлавіни мають червонуватий колір і саме вони відповідають за яскраво-червоний колір чорного чаю.

Біодоступність теафлавін дуже низька. Теафлавіни значно знижують накопичення ліпідів, пригнічують синтез жирних кислот та стимулюють окислення жирних кислот. Можуть бути активними у запобіганні жировій дистрофії печінки та ожиріння. Вживання чорного чаю, збагаченого теафлавінами, призводить до кращого відновлення та знижує окислювальний стрес. Теафлавіни надають протівірусну активність на вірус Синдбіс, грип А та В, вірус простого герпесу, ротавірус та коронавірус, вірус гепатиту С, каліцівіруси, ВІЛ. Теафлавін-3-галлат – потенційний природний інгібітор Hsp90, який можна використовувати для підвищення ефективності методів лікування раку молочної залози. Харчові добавки з теафлавінами позитивно сприяють запобіганню вікового дисбіозу кишкової мікробіоти та уповільненню дисфункції кишкового епітелію [29].

Теафлавін бере участь у регуляції ендогенних клітинних антиоксидантних систем і може бути використаний як радіопротектор для покращення гемопоетичного пошкодження, спричиненого іонізуючим випромінюванням.

Бурштинова кислота ($C_4H_6O_4$). Солі та ефіри бурштинової кислоти називаються сукцинатами [36]. Добавка харчова E363. Летальна доза (LD50): орально - 2,26 г/кг (щури). Виробляючи щодня близько 200 г бурштинової кислоти, організм людини використовує її для власних потреб.

При виборі лікарської форми перевагу слід надавати таблетованим формам, що містять натрієву (найбільш біодоступну) сіль бурштинової кислоти і забезпечує одноразовий прийом з 1 таблеткою дози 5 - 10 мг/кг маси тіла, у розрахунку на сукцинат натрію, або 3 - 6 мг/кг маси тіла, у розрахунку на янтарну кислоту [36].

При опроміненні в дозах, що викликають кістково-мозкову форму гострої променевої хвороби (легка, 1-2 Гр; середньоважка (2-4 Гр; важка, 4-6 Гр; вкрай важка, більше 6 Гр), на тлі підвищення температури зовнішнього

середовища до 40°C і більше, радіопротекторна ефективність препаратів бурштинової кислоти вище, ніж за нормальної чи зниженою температурі довкілля [36].

Препарат цитофлавін (природні компоненти метаболізму організму: янтарна кислота + НАДФ + рибофлавін + рибоксин), застосований при опроміненні в дозі 6,5 Гр на щурах, надавав радіопротекторну дію: підвищував переважно гематологічні показники неспецифічного імунітету. Виживання тварин збільшувалося на 40%, а тривалість життя зростала на 30% порівняно з контрольною групою [36].

Радіопротекторна дія мексидолу (етилметилгідроксипіридину сукцинат) при одноразовому введенні в дозах 5 мг/кг та 25 мг/кг перевищує ефект курсового профілактичного введення препарату протягом 3-х тижнів у відповідних щоденних дозах. При одноразовому введенні мексидолу, на відміну від курсового, збільшення дози до 25 мг/кг забезпечує більш виражену профілактичну радіопротекторну дію [36].

Хлорофілін ($C_{34}H_{27}CuN_4Na_3O_7$) [55]. ЛЗ рослинного походження. Водні та спиртові вилучення з листя евкаліпту виявляють бактерицидний, протівірусний, фунгіцидний, протипротозойний та протизапальний ефекти. Ступінь їхньої вираженості залежить від вмісту ефірної олії (0.3-4.5%). Хлорофілін-ОЗ - суміш хлорофілів, одержувана з листя евкаліпту. Препарат має антибактеріальну (бактеріостатичну та бактерицидну) дію, особливо щодо стафілококів, у тому числі антибіотикостійких штамів, стимулює процеси регенерації, підвищує стійкість тканин до гіпоксії різного генезу. Хлорофілін-ОЗ має протизапальну дію [35]. При прийомі внутрішньо та в інгаляціях препарати евкаліпту викликають відхаркувальний, муколітичний та бронхолітичний ефекти, а при нанесенні на шкіру в'яжучу, антиексудативну, проти-свербіжну, анестезуючу дію, а у більш високих концентраціях місцевопоздразнювальну дію. Настій листя евкаліпта, завдяки ефірній олії та невеликій кількості гіркоти, підвищує секрецію травних залоз, покращує травлення. При застосуванні у формі настойки проявляється седативна дія, обумовлена альдегідом ізовалеріанової кислоти.

В огляді (40 джерел) [65] узагальнено експериментальний матеріал із застосування похідних хлорофілу як радіопротекторів. Обговорено результати експериментів, що показали збільшення виживання мишей під дією препарату хлорофілу при опроміненні їх γ -випромінюванням. Наводяться дані про виражене зниження лейкопенічного синдрому у опромінених тварин, які отримали внутрішньом'язову ін'єкцію препарату хлорофілу. Молекулярний механізм радіопротекторної дії препаратів хлорофілу полягає у придушенні процесу перекисного окиснення ліпідів.

Ділтiazем ($C_{22}H_{26}N_2O_4S$) [26] — блокатор кальцієвих каналів, має антиангінальну, антиаритмічну та гіпотензивну дію, використовується при лікуванні стенокардії та артеріальної гіпертензії.

Ділтiazем (110 мг/кг маси тіла) збільшував 30-денну виживання приблизно до 95% і 85% після летальної дози, поглиненої всім тілом, що дорівнює 9 і 10 Гр відповідно, зменшував спричинене опроміненням скорочення тривалості життя [26].

Ферулова кислота ($C_{10}H_{10}O_4$) [50] — ароматична ненасичена карбонова кислота, представник оксикоричних кислот. Належить до практично нетоксичних речовин. Має широкий спектр фармакологічних властивостей, зокрема, відмічено протизапальну, антиалергічну, антиагрегантну, протипухлинну, антитоксичну, гепатопротекторну, кардіопротекторну, антибактеріальну, геропротекторну, противірусну та інші види дії, що обумовлено в основному антиоксидантною дією — гальмуванням перекисного окиснення ліпідів та інгібуванням вільнорадикальних стадій синтезу простагландинів. Як антиоксидантний компонент входить до складу різних біологічно активних добавок, а також косметичних засобів.

Ферулова кислота має найбільш виражений радіопротекторний ефект у дозі 200 мг/кг (середньолетальна доза γ — випромінювання 5,5 Гр). Встановлено, що ЛЗ покращує клінічні показники променевої хвороби: сприяє приросту маси, має капіляропротекторну дію, перешкоджає зниженню кількості лейкоцитів, виявляє протекторний ефект при захисті клітин кісткового мозку,

переважаючи ефекти ЛЗ порівняння цистаміну. Запобігає вираженим деструктивним змінам у критичних органах (тонкий кишечник, сім'яники, селезінка) при опроміненні тварин у дозі 5,5 Гр.

Ферулова кислота має радіопротекторну дію через шлях позаклітинної регульованої кінази (яка була активована радіацією), інгібуючи апоптоз і окиснення, і може бути ефективним ЛЗ для лікування радіаційних захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом [50].

Глутатіон [12] — это трипептид γ -глутамілцистеїнілгліцин.

Глутатіон бере участь у синтезі лейкотрієнів і є кофактором ферменту глутатіонпероксидази. Виступає як гідрофільна молекула, яка приєднується ферментами печінки до гідрофобних токсичних речовин у процесі їх біотрансформації з метою виведення з організму у складі жовчі. Як частина гліюксалазної ферментативної системи, глутатіон бере участь у реакції детоксифікації метилглюксалу, токсичного побічного продукту метаболізму.

Глутатіон є субстратом реакцій кон'югації та відновлення, що каталізуються глутатіон-S-трансферазою в цитозолі, мікросомах та в мітохондріях. Глутатіон погано всмоктується у шлунково-кишковому тракті, тому для відновлення нормального рівня глутатіону при патологічних станах призначають АЦЦ [37].

Глутатіон діє не тільки як радіопротектор проти пошкодження ДНК, індукованого рентгенівськими променями за допомогою глутатіонілювання, але також може діяти як модулятор репаративної активності ДНК [12].

Гліцирризінова кислота ($C_{42}H_{62}O_{16}$) [54] міститься в корінні лакриці. Застосовується як харчовий підсолоджувач та у складі препаратів солодки. Введення кислоти за годину до опромінення грудної клітки може бути захисним засобом проти радіаційно індукованого фіброзу у тварин [64,77]. Використовується для лікування радіомукозитів у процесі променевої терапії [54].

Індометацин ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) [61] — ЛЗ, нестероїдний протизапальний препарат, похідне індолілоцтової кислоти. Чинить протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Індометацин в експерименті опосе-

редковано захищає кровотворну тканину за допомогою стимуляції кровотворних клітин у селезінці [61].

Роботи у цьому напрямі проведено у Міжгалузевому науково-технічному центрі «Укриття» НАН України, Інституті молекулярної біології та генетики НАН України. Основна їх ідея полягає в тому, щоб досягати радіопротекторного ефекту, блокуючи ранні нейроімунно-ендокринні зміни, що викликаються разовою дозою γ -опромінення, які програмується змінами у цитокіновій мережі (рівнях та співвідношення загальнозапальних медіаторів). Проведено низку досліджень, спрямованих на вивчення *in vitro* та *in vivo* ефектів застосування композиції препаратів (фармзахисту) для профілактичного прийому «per os» – субтерапевтичних доз альфа-2-рекомбінантного інтерферону та протизапальних препаратів (індометацину та дексаметазону), що блокують викид зазначених тканинних гормонів як наслідок знижують викид у циркуляцію їх тканинних депо різних видів лейкоцитів. [<https://www.iaea.org/>].

Гесперидін ($C_{28}H_{34}O_{15}$) [28] — біофлавоноїд, який міститься та виробляється з плодів цитрусових фруктів (найчастіше апельсинів, саме в їхній шкірці концентрується більша частина гесперидину). Його назва походить від слова «гесперідіум», що позначає плоди цитрусових дерев. Гесперидін був уперше виділений 1828 р. французьким хіміком Лебретомом з білого внутрішнього шару шкірки цитрусових [46].

Має антиоксидантну, вазопротективну, антиалергічну, імуностимулюючу, спазмолітичну, гіполіпідемічну, ангіопротекторну, венотонізуючу та венопротекторну дію. Гесперидін часто використовується у складі геропротекторів – препаратів, що продовжують молодість і попереджають передчасне та швидке старіння.

Гесперидін сприяє виробленню колагену, зміцненню стінок кровоносних судин, у тому числі вен, діє тонізуюче на вени; покращує периферичний кровообіг та лімфоток; покращує реологію крові; сприяє покращенню функції печінки, регуляції функції залоз внутрішньої секреції; нормалізації рівня естрогенів. Гесперидін є ефективним радіопротек-

тором проти радіаційно-індукованого пошкодження тканин легень щурів [28].

Сульфасалазин ($C_{18}H_{14}N_4O_5S$) [Mantena] є азосполучкою сульфапіридину з саліциловою кислотою. Сульфасалазин було отримано у 1950-х роках. Сульфасалазин вибірково накопичується в сполучній тканині кишечника з вивільненням 5-аміносаліцилової кислоти, що має протизапальну активність, і сульфапіридину, який має протимікробну дію щодо *Streptococcus spp.*, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*.

Показання: неспецифічний виразковий коліт (лікування загострень та підтримуюча терапія у фазі ремісії); хвороба Крона (легкі та середньоважкі форми у фазі загострення); ревматоїдний артрит; ювенільний ревматоїдний артрит.

На мишах вивчали оптимальний час введення препарату та дозозалежний вплив препарату на радіаційний захист хромосом кісткового мозку *in vivo*. Введення 30-180 мг/кг ЛЗ за 30 хвилин до гамма-опромінення у дозі 4 Гр викликало достовірне дозозалежне зниження відсотка індукованих ЛТ аберантних метафаз і частоти мікроядерних еритроцитів через 24 години після опромінення з відповідним зменшенням. Оптимальна доза ЛЗ без прояву токсичності склала 120 мг/кг маси тіла [51].

Сульфасалазин може бути помірно ефективним щодо зниження гострих радіаційно-індукованих побічних впливів на кишечник (проспективне подвійне сліпе дослідження 31 хворої, що отримували променевою терапію тазу, була рандомізована для прийому 2 таблеток сульфасалазину по 500 мг 2 рази на день або плацебо, які приймаються перорально з 1-го дня опромінення [33]).

Силімарин [72] — природна композиція біологічно активних речовин, що міститься в плодах розторопші плямистої і складається з 7 флаволігнанів, 1 флавоноїду (сукупно близько 83%) та додаткових поліфенолів та жирних кислот (сукупно близько 17%). Є однією з найдосліджуваніших природних субстанцій ХХІ століття — понад 3 900 опублікованих наукових праць. Однак (!) при цьому має невисоку доказовість - ступінь доказовості В.

Силімарин має гепатопротекторну, антиоксидантну, імуномодулюючу, протиракову,

нейропротекторну, протизапальну дію. Безпечний галактог, тобто ЛЗ, що збільшує виділення молока молочними залозами у матерів-годувальниць.

Дослідження на тваринах показують, що пероральне введення силібініну (70 мг/кг протягом 3 днів) мишам перед гамма-опроміненням всього тіла (7,5 Гр) призводило до значного захисту від радіаційно-індукованої смертності та пошкодження ДНК у лейкоцитах крові. Проте лікування силібініном після опромінення було не настільки ефективним, як до введення [72].

Тимол ($C_{10}H_{14}O$) [6]. Протиглистовий засіб при лікуванні анкілостомідозу, трихоцефальозу та деяких інших гельмінтозів; антисептичний засіб для дезінфекції порожнини рота, зіва, носоглотки; у стоматологічній практиці – для знеболювання дентину; у фармацевтичній промисловості - консервант. Як протиглистовий засіб протипоказаний при вагітності, виразковій хворобі, серцевій недостатності, хворобах печінки та нирок [22].

Тимол захищав щурів від гострої та хронічної дисфункції слинних залоз, спричиненої іонізуючим випромінюванням. Тому тимол перспективний для захисту від дисфункції слинних залоз, викликаной іонізуючим опроміненням, у пацієнтів, які зазнали опромінення при лікуванні раку голови та шиї [6].

Канаміцин А ($C_{18}H_{36}N_4O_{11}$) [53] — аміноглікозидний антибіотик широкого спектра дії I покоління, протитуберкульозний препарат II ряду. Продукується променистим грибом *Streptomyces kanamyceticus* або іншими спорідненими мікроорганізмами. Чинить бактерицидну дію на більшість грам позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також кислотостійких бактерій. Діє на штами мікобактерій туберкульозу, у тому числі на стійкі до стрептоміцину, ПАСК, ізоніазиду.

Пероральне введення стрептоміцину, канаміцину, неоміцину або гентаміцину мишам у їх питній воді (4 мг/мл) протягом 2 тижнів до надлітального опромінення всього тіла дуже значно збільшувало їх середній час виживання (від 8,2 до 8,9) днів проти 6,9 для контрольної групи) до значень, які перевищують значення, зареєстровані для стерильних мишей (7,3 дні). Антибіотики змінюють характер кишкової бактеріальної флори та

підвищують захист від надлітальних доз загального опромінення.

Куркума [61] – рід багаторічних трав'янистих рослин із сімейства імбирних (*Zingiberaceae*). Містить куркумін (диферулоілметан, жовтий пігмент індійського шафрану), що має протизапальний ефект. Куркумін відомий своїми антиоксидантними, протипухлинними, протиамелоїдними та протизапальними властивостями [31].

Активність куркуміну щодо лейкемії, лімфоми, раку шлунково-кишкового тракту, раку сечостатевої системи, раку молочної залози, раку яєчників, плоскоклітинного раку голови та шиї, раку легенів, меланоми, саркоми відбиває його здатність впливати на декілька сигнальних шляхів клітин: клітинний цикл (циклін D1 та циклін E), апоптоз (активація каспаз та пригнічення продуктів антиапоптозних генів), проліферація (HER-2, EGFR та AP-1), виживання (шлях PI3K/AKT), інвазія (MMP-9 та молекули адгезії), ангиогенез (VEGF), метастазування (CXCR-4) та запалення (NF-kappaB, TNF, IL-6, IL-1, COX-2 та 5-LOX) [10, 80].

Куркумін захищає нормальні органи (печінка, нирки, слизова оболонка порожнини рота та серце) від токсичності, спричиненої хіміотерапією та променевою терапією, збільшують глутатіон безпосередньо пригнічують вільні радикали та пригнічують активність p300 NAT [27].

Один з мінорних куркумінів, бісдеметоксикуркумін, є імуномодулятором, що стимулює фагоцитоз бета-амілоїду (накопичення якого є причиною хвороби Альцгеймера відповідно до амілоїдної гіпотези) моноцитами [22, 35].

Оцінюючи «роботу» куркуміну в «пограничних» дозах опромінення, слід зазначити, що його застосування збільшує тривалість життя мишей у порівнянні з контролем, ефективно як до опромінення, так і після, при 100% загибелі в контролі. Тварини перехворіли на променево хворобу і пережили 30-денний рубіж [35].

Радіозахисна активність ліпосом, інкапсульованих куркуміном, залежить від концентрації куркуміну: оптимальна складає 30 мг/мл [60].

Троксерутін ($C_{33}H_{42}O_{19}$) [62] — ЛЗ флавоноїд, застосовується переважно при ліку-

ванні хвороб вен. Має венотонізуючу, ангіопротективну, протизапальну, протинабрякову та антиоксидантну дію. Один із перших препаратів-флебопротекторів.

Троксерутин перорально вводили мишам за шість днів до опромінення різними дозами (6, 7, 8 і 10 Гр) γ -променів і спостерігали за мишами протягом 30 днів після опромінення для розрахунку 30-денного виживання та медіани смертельна доза 30 днів (ЛД50/30). Лікування троксерутином призвело до значно вищої 30-денної виживання у 70% мишей порівняно з 30% у групі опромінення після впливу потенційно летальної дози 8 Гр; LD50/30 у групі медикаментозного лікування склала 9 Гр порівняно з 7,7 Гр у групі опромінення [62]. Попереднє введення ефективної дози троксерутину зменшувало пошкодження печінки, спричинене опроміненням.

Лікопін ($C_{40}H_{56}$) [23] — каротиноїдний пігмент, що визначає забарвлення плодів деяких рослин, наприклад томатів, гуави, кавуна. Нерозчинний у воді. Лікопін міститься в багатьох червоно-жовтогарячих частинах рослин, це головний компонент, що визначає червоний колір плодів томатів.

Лікопін знижує пошкодження ДНК лімфоцитів людини після рентгенівського опромінення у дозах 0,5, 1 та 2 Гр [23].

Ліпоєва кислота ($C_8H_{14}O_2S_2$) [66], α -ліпоєва кислота (ЛК) або тіоктова кислота - сіркоорганічна сполука, є важливим кофактором для багатьох ферментативних комплексів. Біодоступність ЛК при пероральному застосуванні становить близько 30%. 10 таблеток ЛК по 600 мг кожна може бути смертельною дозою для людини.

ЛК, яка використовується для лікування діабетичної та алкогольної невропатії та в комплексній терапії низки захворювань, ефективно нейтралізує продукти радіолізу води, що індукуються рентгенівським випромінюванням. Цей процес супроводжується генерацією пероксиду водню та продовженням окисного стресу після опромінення. ЛК у діапазоні концентрацій від 0,05 до 0,4 мМ усуває окисні пошкодження ДНК *in vitro*, але з підвищенням її концентрації ефективність знижується. ЛК виявляє генопротекторні та радіомітigatorні властивості *in vivo*, знижуючи утворення мікроядер у поліхроматофіль-

них еритроцитах червоного кісткового мозку мишей після опромінення. ЛК, за дотримання ефективного терапевтичного вікна, є перспективним ЛЗ для запобігання наслідкам порушення редокс-гомеостазу, спричиненого радіаційним окислювальним стресом.

Результати систематичного огляду 29 статей (з 278 статей баз даних Web of Science, Embase, PubMed та Scopus до січня 2021 р.) показали, що використання ЛК при променевої терапії зменшує променеви ушкодження у здорових клітинах/тканинах онкологічних хворих [66].

Еналапріл ($C_{20}H_{28}N_2O_5$) [15] — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту є ефективним ЛЗ для зменшення променевої нефропатії. У опроміненних щурів, які приймали еналапріл, відзначалося значне зменшення комбінованої легеневої та ниркової патології та значно менша азотемія [15].

Експеримент (щури, які отримували 13 Гр на всю грудну клітину) показав ефективність еналаприлу для пом'якшення наслідків пневмоніту та/або легеневого фіброзу. Короткий курс будь-якої дози еналаприлу (18 та 36 мг/м²/день) від 7 до 90 днів покращив виживання. Однак легеневиї фіброз зменшувався лише за рахунок вищої дози еналаприлу (36 мг/м²/день). Найпізніша ефективна дата початку прийому препарату була через 35 днів після опромінення. Прийом еналаприлу можна розпочинати принаймні через місяць після опромінення для пом'якшення наслідків пневмоніту та/або легеневого фіброзу [25].

Урсолова кислота ($C_{30}H_{48}O_3$) [71] — це тритерпеноїд з п'ятичленим циклом, виявлений у воску, що покриває зовнішню поверхню кутикули рослин, яблук ще в 1920 р. Широко поширена в шкірці плодів, травах і спеціях як розмарин і чебрець.

Урсолова кислота покращує стан при когнітивних зрушеннях, викликаних раціоном харчування з високим вмістом жирів, ліпополісахаридами в головному мозку, зменшує окисні пошкодження мозку у старіючих випробуваних мишей; прискорює відновлення печінки у випробуваних мишей після її часткового видалення; збільшує масу скелетних м'язів, силу захоплення та здатність витримувати фізичні навантаження, чим збільшує їх тривалість, зменшуючи вироблення генів,

що відповідають за розвиток м'язової атрофії та помітно зменшує накопичення втоми, спричиненої фізичними навантаженнями.

Ефект гострого опромінення в дозі 5 Гр або фракціонованого опромінення в дозі 0,5 Гр безперервно протягом 10 днів (сумарна доза 5 Гр) оцінювали на моделі нестатевих дозрілих мишей BALB/c. Досліджено радіопротекторну дію урсолової кислоти (у дозі 25 мг/кг/добу через 1 годину після гострого або кожного з фракціонованих опромінь і безперервно протягом 30 днів). Виявлено, що як гостре, так і фракціоноване опромінення в загальній дозі 5 Гр не викликали жодної смертності протягом 30 днів після впливу на мишей BALB/c на 26-й день постнатального періоду, але знижували збільшення у вазі тварин у перші кілька тижнів [71].

Ресвератрол ($C_{14}H_{12}O_3$) [41] — поліфенол. Синтезується багатьма рослинами як захисна реакція проти бактерій або грибів, а також у відповідь на травму, стрес та ультрафіолетове опромінення [18,22]. Вперше ресвератрол було виділено з коренів чемериці білої (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) у 1940 році. Ресвератрол має доведену антиканцерогенну, кардіопротективну, гепатопротекторну, геропротекторну, антиоксидантну та протизапальну дію. Ресвератрол викликає апоптоз та блокування клітинного циклу, посилює постнекротичну регенерацію кардіоміоцитів, підвищує рівень ліпопротеїдів високої щільності та зменшує концентрацію фібриногену в крові та агрегацію тромбоцитів, перешкоджає накопиченню атеросклеротичних бляшок. Ефективний радіопротектор проти пошкодження лімфоцитів, спричиненого γ -опроміненням у мишей [38]. Однак вважають, що клінічних рандомізованих досліджень недостатньо для застосування його в клінічній практиці.

Байкалеїн ($C_{15}H_{10}O_5$) [24] — це флавоон, клас флавоноїдів, що витягується з кореня шоломника байкальського (*Scutellaria baicalensis*) і шоломника звичайного (*Scutellaria lateriflora*). Також він зустрічається в індійському каперсі (*Oroxylum indicum*) та чебреці. Байкалеїн є основним флавоноїдом, витягнутим з кореня шоломника байкальського.

Згідно з оглядом 131 статті [7] на основі баз даних Medline, Scopus та Web of Science

шоломник байкальський традиційно використовується для ефективного лікування багатьох хвороб (від ішемічної хвороби серця до раку). Протекторні ефекти шоломника байкальського обумовлені дією 2 основних флавоноїдів байкаліна та байкалеїну. Дослідження шоломника китайського показали, що екстракт його кореня, байкалін та байкалеїн можуть діяти як потенційні протектори та мітігатори проти пошкоджень, спричинених природними токсинами та фізичними факторами, полегшуючи окисний стрес та запалення [7].

Клітини крові людини при впливі γ -випромінювання *ex vivo* у присутності байкалеїну зазнавали меншого пошкодження ДНК порівняно з контролем. Введення байкалеїну перед опроміненням мишей γ -випромінюванням всього тіла (4 Гр) призводило до захисту від пошкоджень ДНК, виміряних у клітинах крові за допомогою лужного кометного аналізу. Попередня обробка байкалеїном знижує радіаційно-індуковане пошкодження клітин кісткового мозку [7,24].

Вальпроева кислота ($C_8H_{16}O_2$) [78] — ЛЗ із групи похідних жирних кислот, що використовується як протиепілептичний препарат, для лікування біполярного розладу та запобігання мігрені.

В експерименті [78] показано, що вальпроева кислота може захищати нормальні тканини головного мозку щурів шляхом пригнічення апоптозу нормальних нервових клітин, що виникають внаслідок рентгенівського опромінення.

Пентоксифілін ($C_{13}H_{18}N_4O_3$) [44] — ЛЗ, похідне пурину. У рандомізованих клінічних дослідженнях пацієнтів з раком молочної залози та раком легень пентоксифілін, який приймається протягом усього періоду променевої терапії, значно скоротив як ранні (3 місяці), так і пізні (6 місяців) ушкодження легень. Дослідження комбінації γ -токотрієнолу з інгібітором фосфодіестерази пентоксифіліном продемонстрували ефективне зниження радіоентеропатії у доклінічних та клінічних дослідженнях. Пентоксифілін значно прискорював загоєння радіаційно-індукованого некрозу м'яких тканин у мишей. У клінічних випробуваннях спостеріглося повне від-

новлення рефракторного остеорадіонекрозу нижньої щелепи внаслідок тривалої терапії поєднанням пентоксифіліну, токоферолу та клодронату [5].

Мелатонін ($C_{13}H_{16}N_2O_2$) [9]. Відкритий 1958 р., яке радіопротекторне дію виявлено 1959 р. [40]. Мелатонін має в тій чи іншій мірі дозозалежну антистресорну, седативну, гіпногенну, нейропротекторну, геропротекторну (загальна закономірність для всіх геропротекторів: раніше початок використання ЛЗ забезпечує більший ефект), антидепресантну, антиоксидантну, протипухлинну, антиапоптозну (в нормі клітинах), онкостатичну, антиметастатичну, імуномодулюючу, радіопротекторну, радіосенсибілізуючу, антиінфекційну, анагетичну, гепатопротекторну, геропротекторну, антигіпертензивну, протизапальну, помірну контрацептивну (на жінок) дію [40]. Мелатонін регулює нейроендокринні функції, частоту дихальних рухів, репродуктивну функцію; остеогенне диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин, формування та захист кісток; модулює активність кістково-утворюючих остеобластів та кістково-резорбуючих остеокластів; знижує больову чутливість; впливає на внутрішньоклітинний вміст кальцію [40].

Мелатонін інактивує внутрішньоклітинні вільні радикали та обмежує процеси перекисного окислення ліпідів, забезпечує універсальний захист будь-яких живих клітин від пошкодження. Згідно з сучасними уявленнями, мелатонін на клітинному рівні може визначати походження різних видів патології незалежно від того, чи зачіпає вона мозкову тканину, серцевий м'яз, печінку або який-небудь інший орган. З цією біологічною властивістю мелатоніну, очевидно, насамперед пов'язана його універсальна здатність послаблювати побічні ефекти різноманітної фармакотерапії. Тому мелатонін показаний при різних видах медикаментозної та нелікарської інтоксикації. Зокрема, його надійна антитоксична дія продемонстрована при передозуванні різних медикаментів, отруєнні промисловими отрутами, солями важких металів [40].

Універсальні лікувальні можливості мелатоніну засновані на унікальній здатності втручатися практично у будь-які фізіологіч-

ні процеси: ніколи не визначаючи жодного з них, мелатонін у разі відхилення того чи іншого процесу від норми незмінно забезпечує його універсальну поправну регуляцію адаптивного характеру [40].

У дослідженнях [40] розроблено оптимальні режими (دوزи та терміни) використання мелатоніну як засіб захисту хромосомного апарату від кластогенної дії цитостатичних препаратів та іонізуючих випромінювань. Запропоновано систему критеріїв оцінки профілактичного ефекту мелатоніну в умовах впливу на організм ксенобіотиків та іонізуючого випромінювання, що включає визначення цитогенетичних показників (різних типів хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку), проліферативної та міграційної активності лейкоцитів периферичної крові, а також проліферацію лімфоїдної тканини.

Опромінення щурів у дозі 4 Гр супроводжується збільшенням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та зниженням активності антиоксидантної системи, що свідчить про розвиток пострадіаційного оксидативного стресу. Застосування мелатоніну за 30 хв до опромінення сприяє нормалізації процесів вільно-радикального окиснення. У неопромінених щурів мелатонін викликає збільшення як прооксидантної, так і антиоксидантної активності [40].

В експерименті на мишах показано, що мелатонін забезпечує захист чоловічої репродуктивної системи від радіаційного ураження. Ці результати можуть бути додатково використані для використання мелатоніну при променевої терапії злоякісних пухлин органів тазу у чоловіків [40].

Мелатонін (100 мг/кг мелатоніну за 30 хвилин до опромінення та 5 мг/кг 1 раз у день протягом 30 днів) покращує біохімічні, електрофізіологічні та морфологічні характеристики опромінених тканин литкового м'яза щурів (одноразова доза гамма-випромінювання 30 Гр)[40].

Трегалоза ($C_{12}H_{22}O_{11}$) [31] або мікоза — органічна сполука, вуглевод із групи невідновлювальних дисахаридів. Трегалоза надає різним організмам властивість відновлення після тривалого висушеного стану. Відмінний антиоксидант та пом'якшувальний засіб для будь-яких косметичних продуктів. Спри-

яє посиленню бар'єрних функцій шкіри, захищає її від дії високих та низьких температур. Усуває лущення та почервоніння за рахунок своїх зволожуючих властивостей. Використовується для запобігання та усунення синдрому сухого ока у складі зволожуючого розчину (Теалоз Дуо).

Трегалоза як антиоксидант зменшує кількість дволанцюжкових розривів ДНК, викликаних радіоізотопом йоду-131 у лімфоцитах людини [31].

Паліфермін (кепіванс) [32] — ЛЗ, що застосовується для лікування орального мукозиту важкого ступеня. Паліфермін - це рекомбінантний білок, який є кератиноцитарним фактором росту, стимулює ріст таких клітин, як: шкіра, слизова оболонка рота, кишечника та шлунка, допомагає в відновленні шкіри та слизової оболонки кишково-шлункового тракту, стимулюючи ріст та розвиток клітин.

ЛЗ призначається хворим, що страждають на лейкемію, після проходження хіміотерапії та променевої терапії у великих дозах, за умови подальшого збереження гемопоетичних стовбурових клітин.

Пацієнти, які отримували традиційну фракціоновану променевою терапію (2,0 Гр/день, 5 днів/тиждень до 70 Гр) з цисплатином (100 мг/м² (2) у дні 1, 22 та 43), отримували паліфермін (180 мкг/кг) або плацебо перед початком хіміопроменевої терапії, а потім один раз на тиждень протягом 7 тижнів. Первинною кінцевою точкою була частота тяжкого, спостережуваного та функціонального мукозиту (ступені 3-4 за ВООЗ). Групи паліферміну (n = 94) і плацебо (n = 94) були добре збалансованими. Частота тяжкого мукозиту була значно нижчою для паліферміну, ніж для плацебо (54% проти 69%; P = 0,041). У групі паліферміну середній час до тяжкого мукозиту сповільнювався (47 проти 35 днів), середня тривалість тяжкого мукозиту була скороченою (5 проти 26 днів), а частота ксеростомії ≥ 2 ступеня була нижчою (67% проти 80%) [47].

Вітамін Е [44,69] є незамінною харчовою речовиною для організму, складається з 4 ізомерів токоферолу (α -токоферол (C₂₉H₅₀O₂), β -токоферол (C₂₈H₄₈O₂), γ -токоферол (C₂₈H₄₈O₂) і δ -токоферол (C₂₇H₄₆O₂)) і 4 ізомерів токотрієнола: альфа (α), бета (β), гамма (γ) та дельта (δ).

Вважається необхідним для стабілізації біологічних мембран (особливо мембран з високим вмістом поліненасичених жирних кислот), d-альфа-токоферол є потужним поглиначем пероксильних радикалів і пригнічує неконкурентну активність циклооксигенази в багатьох тканинах, що призводить до зниження продукції простагландинів.

Токотрієнол має антиоксидантну, протизапальну, ліпідознижувальну, нейропротекторну, кардіопротекторну, радіопротекторну, протипухлинну та антиоксидантну дію, попереджає накопичення холестерину, формування бляшок та закупорювання судин [67].

Вітамін А (C₂₀H₃₀O) [30] — узагальнююча назва різних сполук, що мають загальну біологічну дію. Одна група, яка включає ретинол, ретиналь і ретиноеву кислоту, утворює А-вітамінний комплекс і називається ретиноїди. Інша група - про-вітаміни каротиноїди (насамперед β -каротин) здатні в організмі людини трансформуватися в ретинол (проте всього 10%). Обидві групи речовин мають односпрямовану дію, але організм отримує їх із різних джерел. Загальним у них є і те, що вони всмоктуються за участю жирів (тому вітамін А – жиророзчинний вітамін). Вітамін А депонується в печені, може накопичуватися в тканинах. При передозуванні проявляє токсичність.

Вітамін А (експеримент, миші, 100 мг/кг вітаміну А перед гамма-опроміненням 2 Гр) знижує шкідливий вплив іонізуючого випромінювання на ДНК завдяки антиоксидантній активності та вловлюванню вільні радикали, що утворюються в результаті радіації, та зменшують генетичні ушкодження [13].

Бета-каротин (C₄₀H₅₆) [30], він же про-вітамін А — органічний темно-помаранчевий пігмент, належить до насичених вуглеводнів з групи каротиноїдів. Бета-каротин є антиоксидантом, який демонструє значну ефективність проти активних форм кисню, синглетного кисню. Бета-каротин діє як поглинач ліпофільних радикалів у мембранах кожної клітини, хелатує безкисневі радикали та розсіює їх енергію. Хелатування вільних радикалів пригнічує перекисне окислення ліпідів. Вважається, що вплив бета-каротину на імунну відповідь пов'язаний з прямим

впливом на тимус, який збільшує виробництво імунних клітин.

На клітинній лінії ембріональних фіброblastів миші доведено, що ретиноїди можуть пригнічувати радіаційно-індуковану онкогенну трансформацію [30].

Вітамін С ($C_6H_8O_6$) [20], **аскорбінова кислота** [22]. Відома терапія високими дозами вітаміну С при застуді, термічних травмах та злоякісних пухлинах. Побічні ефекти при пероральному прийомі високих доз вітаміну С: іноді ймовірно осмотична діарея або рідке випорожнення (у 7% випробуваних на 5 г вітаміну С перорально).

Внутрішньовенне введення 1,5 г/кг вітаміну С 3 рази на тиждень є безпечним та нетоксичним для онкологічних хворих, якщо виключити пацієнтів із нирковою недостатністю або дефіцитом глюкози-6 [76].

Вживання самців мишей Balb (тварини були піддані летальній дозі (ЛД 50/6) 8,8 Гр гамма-випромінювання, на 6-й день прийому радіопротектора при потужності дози приблизно 50 сГр/хв), які отримували вітамін С у добових дозах 200 мг /кг, 400 мг/кг, 800 мг/кг, складала 90%, 90% та 90% відповідно [56]. Вітамін С потенційно можна використовувати протягом 24 годин після впливу високих рівнів іонізуючого випромінювання в небезпечних для життя ситуаціях.

Радіозахисний ефект вітаміну А та вітаміну Е менш ефективний у порівнянні з вітаміном С [56].

Гепарин ($C_{12}H_{19}NO_{20}S_3$) [49] — кислий сірковмісний глікозаміноглікан; вперше виділено із печінки. Антикоагулянт прямої дії. Застосовується для профілактики та терапії тромбоемболічних захворювань, при операціях на серці та кровоносних судинах, для підтримки рідкого стану крові в апаратах штучного кровообігу та гемодіалізу, а також для запобігання згортанню крові при лабораторних дослідженнях.

Побічна дія: кровотеча; біль у місці ін'єкції та низький рівень тромбоцитів; тромбоцитопенія; з боку травної системи – нудота, зниження апетиту, блювання, діарея, підвищення активності печінкових трансаміназ. Велика обережність потрібна у разі порушення функції нирок. Гепарин відносно безпечний для

використання під час вагітності та годування груддю.

Гепарин в експерименті в дозі 250 ОД/кг в умовах гострого тотального γ -опромінення організму підвищує виживання тільки у радіочутливих BALB/c та інбредних мишей. Радіопротекторна дія розвивається протягом доби після введення та зберігається протягом 30 днів.

Хондроїтин сульфат ($C_{14}H_{21}NO_{15}S$) [49] – ЛЗ, що впливає на фосфорно-кальцієвий обмін у хрящовій тканині, є високомолекулярним мукополісахаридом. Уповільнює прогресування остеоартрозу. Нормалізує обмін речовин у гіаліновій тканині. Стимулює регенерацію суглобового хряща. Радіопротектор пролонгованої дії.

Зазначимо елементи спектра фармакологічної дії радіопротекторів: зниження запальної реакції та пошкодження ДНК після опромінення, видалення вільних радикалів, індукція ендогенних антиоксидантів (глутатіон, супероксиддисмутаза, каталаза), інгібування апоптозу.

Етиловий спирт відносять до радіопротекторів, але його радіаційна широта (ставлення середньої смертельної дози радіопротектора до його оптимальної радіозахисної дози, остання розуміється як доза, що забезпечує максимальний протипроменевий ефект за відсутності токсичного) дуже мала: близько 1,15-1,18 (для порівняння з іншими радіопротекторами: цистамін - 2-3, мексамін - 20-30, нафтизин - 30-90). Етиловий спирт ефективний при гострому опроміненні, коли організм отримує дозу радіації за дуже короткий час секунди, хвилини. А концентрація етилового спирту в крові повинна бути досить високою (близько 2,5 г/л), щоб він зробив свою радіопротекторну дію. При прийомі цього радіопротектора виникає неможливість виконання будь-яких завдань (втрата здатності до розуміння, тяжке порушення моторики, втрата свідомості та пам'яті), у тому числі й бойових. Шкода від прийому етилового спирту значно перевищує ту мінімальну корисну дію, яку він чинить на організм людини.

Радіопротекція при іонізуючій медичній візуалізації

Більше 15 000 злоякісних новоутворень виникають через вплив іонізуючого випроміню-

нювання у процесі КТ обстежень [46]. В цей час радіопротектори зазвичай не використовуються у діагностичній візуалізації (КТ, рентгенографія, ПЕТ, ОФЕКТ).

Доведено, що природні радіопротектори мають малий спектр побічної дії. Різні рослини (аїр; підofilлум шестигранний; тиноспора серцелиста; ксилопія ефіопська) містять такі радіопротектори зібрані в огляді [46].

Радіопротектори теоретично повинні знижувати канцерогенез і тератогенез, проте не відомі довгострокові випробування, що показують, що радіопротектори запобігають довгостроковим стохастичним ефектам іонізуючого випромінювання (наприклад, рак).

Відповідно до висновку аналітичного огляду [Smith] введення відповідних доз радіопротекторів (ціна, побічна та токсична дія цих ЛЗ незначні) перед сеансом медичної візуалізацією може принести значну клінічну користь [68].

Економічність, доступність і практичність полягає у тому, що радіопротектори часто є фітонутрієнтами, які містяться в добре збалансованій дієті, особливо в дієтах на рослинній основі. Тому модифікація дієти як така може забезпечити радіопротекторний ефект.

Радіопротекція та геропротекція

Існує подібність (гетерогенність, гетерохронність, розвиток патології та смерть/те саме і смерть залежить від дози опромінення) та відмінність (закономірний поступовий процес, багатопричинність/випадкова стрибкоподібна подія, однопричинність) між процесами природного старіння та радіаційного старіння організму.

Геропротектор - це сенотерапевтичний засіб, метою якого є вплив на першопричину старіння та вікових захворювань та, таким чином, збільшення тривалості життя людини [58]. Можливі геропротектори: мелатонін, карнозин, метформін, рапаміцин.

Відомий значний взаємозв'язок між механізмами, що лежать в основі радіаційного захисту та геропротекції [58]. Багато з'єднань бази <https://radioprotectors.org/home> можна знайти у відомих базах даних геропротекторів. Зокрема, усього 66 речовин, включених у вказану базу радіопротекторів, також виявляють геропротекторну активність згідно з базою даних Geroprotectors.org [58].

Функціональна схожість між геропротекторами і радіопротекторами частково зумовлена подібним характером негативного впливу на ДНК, що накладається радіацією та розвивається при старінні.

Зазначимо ЛЗ, що мають симультанну геропротекторну та радіопротекторну активність: аміфостин, вітамін D3, канаміцин, кверцетин, вальпроєва кислота, метформін, ібупрофен, ресвератрол, кофеїн, нітрендипін, Euk-134, карнозин, салка, байкалеїна кислота, урсолова кислота, куркумін, мелатонін, аскорбінова кислота, трегалозу.

Література

1. Баштан ВП, Почерняєва ВФ, Жукова ТА. Средства защиты организма от действия ионизирующего облучения. Полтава: Украинская медицинская стоматологическая академия, 2016.
2. Владимиров ВГ, Красильников ИО. Радиопротекторы: структура и функция. Киев (Украина): Наукова думка; 1989.
3. Гугушвили БС. Противолучевые лечебные средства. Справочник. Тбилиси: Мецниереба; 1988.
4. Корж СМ. Дослідження радіозахисних властивостей церулоплазміну. [дісертація]. Київ (Україна): Київський національний університет ім. ТГ Шевченка; 2000.
5. Стюарт ФА, Аклеев АВ, Хауэрдженсен М. Труды МКРЗ. Публикация 118. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Челябинск: Книга; 2012.
6. Abedi SM, Yarmand F, Motallebnejad M. Radioprotective Effect of Thymol Against Salivary Glands Dysfunction Induced by Ionizing Radiation in Rats. Iran J Pharm Res. 2016 Fall;15(4):861-866. PMID: 28243283; PMCID: PMC5316265.
7. Ahmadi A, Mortazavi Z, Mehri S, Hosseinzadeh H. Protective and therapeutic effects of Scutellaria baicalensis and its main active ingredients baicalin and baicalein against natural toxicities and physical hazards: a review of mechanisms. Daru. 2022 Jul 23. doi: 10.1007/

s40199-022-00443-x. Epub ahead of print. PMID: 35870110.

8. Aliper AM, Bozdaganyan ME, Sarkisova VA, Veviorsky AP, Ozerov IV, Orekhov PS, Korzinkin MB, Moskalev A, Zhavoronkov A, Osipov AN. Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 15;12(15):15741-15755. doi: 10.18632/aging.103815. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805729; PMCID: PMC7467366.

9. Amini P, Mirtavoos-Mahyari H, Motevaseli E, Shabeeb D, Musa AE, Cheki M, Farhood B, Yahyapour R, Shirazi A, Goushbolagh NA, Najafi M. Mechanisms for Radioprotection by Melatonin; Can it be Used as a Radiation Countermeasure? *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(1):2-11. doi: 10.2174/1874467211666180802164449. PMID: 30073934.

10. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Lett*. 2008 Aug 18;267(1):133-64. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.025. Epub 2008 May 6. PMID: 18462866.

11. Augustin Y, Staines HM, Krishna S. Artemisinin as a novel anti-cancer therapy: Targeting a global cancer pandemic through drug repurposing. *Pharmacol Ther*. 2020 Dec;216:107706. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107706. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075360; PMCID: PMC7564301.

12. Chatterjee A. Reduced glutathione: a radioprotector or a modulator of DNA-repair activity? *Nutrients*. 2013 Feb 7;5(2):525-42. doi: 10.3390/nu5020525. PMID: 23434907; PMCID: PMC3635210.

13. Changizi V, Haeri SA, Abbasi S, Rajabi Z, Mirdoraghi M. Radioprotective effects of vitamin A against gamma radiation in mouse bone marrow cells. *MethodsX*. 2019 Apr 3;6:714-717. doi: 10.1016/j.mex.2019.03.020. PMID: 31008064; PMCID: PMC6458447.

14. Cihan Y. Does vitamin D prevent radiotherapy-induced toxicity? *Turkish Journal of Biochemistry*. 2019;44(5): 575-577. <https://doi.org/10.1515/tjb-2018-0479>

15. Cohen EP, Fish BL, Moulder JE. Clinically Relevant Doses of Enalapril Mitigate Multiple Organ Radiation Injury. *Radiat Res*. 2016 Mar;185(3):313-8. doi: 10.1667/RR4243.S1. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26934483; PMCID: PMC4825861.

16. Demirel C, Kilciksiz SC, Gurgul S. Inhibition of Radiation-Induced Oxidative Damage in the Lung Tissue: May Acetylsalicylic Acid Have a Positive Role? *Inflammation*. 2016; 39, 158–165. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0234-x>

17. Diniz FC, Hipkiss AR, Ferreira GC. The Potential Use of Carnosine in Diabetes and Other Afflictions Reported in Long COVID Patients. *Front Neurosci*. 2022 Jun 22; 16:898735. doi: 10.3389/fnins.2022.898735. PMID: 35812220; PMCID: PMC9257001.

18. Dobrzyńska MM. Resveratrol as promising natural radioprotector. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013;64(4):255-62. PMID: 24693709.

19. Dongre PM, Joshi A. A systematic organization of bioinformatics database of radiosensitizers and radioprotectors. *Journal of Radiation and Cancer Research*. 2018; 9:102. doi: 10.4103/jrcr.jrcr_5_18

20. el-Nahas SM, Mattar FE, Mohamed AA. Radioprotective effect of vitamins C and E. *Mutat Res*. 1993 Feb;301(2):143-7. doi: 10.1016/0165-7992(93)90037-v. PMID: 7678172.

21. Farooqi Z, Kesavan PC. Radioprotection by caffeine pre- and post-treatment in the bone marrow chromosomes of mice given whole-body gamma-irradiation. *Mutat Res*. 1992 Oct;269(2):225-30. doi: 10.1016/0027-5107(92)90203-e. PMID: 1383705.

22. Fischer N, Seo EJ, Efferth T. Prevention from radiation damage by natural products. *Phytomedicine*. 2018 Aug 1; 47:192-200. doi: 10.1016/j.phymed.2017.11.005. Epub 2017 Nov 13. PMID: 30166104.

23. Gajowik A, Dobrzyńska MM. The evaluation of protective effect of lycopene against genotoxic influence of X-irradiation in human blood lymphocytes. *Radiat Environ Biophys*. 2017; 56: 413–422. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0713-6>

24. Gandhi NM. Baicalein protects mice against radiation-induced DNA damages and genotoxicity. *Mol Cell Biochem*. 2013 Jul; 379(1-2):277-81. doi: 10.1007/s11010-013-1649-z. Epub 2013 Apr 20. PMID: 23606056.

25. Gao F, Fish BL, Moulder JE, Jacobs ER, Medhora M. Enalapril mitigates radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis if started 35 days after whole-thorax irradiation.

- tion. *Radiat Res.* 2013 Nov;180(5):546-52. doi: 10.1667/RR13350.1. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24131041; PMCID: PMC3895940.
26. Goel HC, Ganguly SK, Prasad J, Jain V. Radioprotective effects of diltiazem on cytogenetic damage and survival in gamma ray exposed mice. *Indian J Exp Biol.* 1996 Dec;34(12):1194-200. PMID: 9246909.
27. Goel A, Aggarwal BB. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutr Cancer.* 2010;62(7):919-30. doi: 10.1080/01635581.2010.509835. PMID: 20924967.
28. Haddadi GH, Rezaeyan A, Mosleh-Shirazi MA, Hosseinzadeh M, Fardid R, Najafi M, Salajegheh A. Hesperidin as Radioprotector against Radiation-induced Lung Damage in Rat: A Histopathological Study. *J Med Phys.* 2017 Jan-Mar;42(1):25-32. doi: 10.4103/jmp.JMP_119_16. PMID: 28405105; PMCID: PMC5370335.
29. Han X, Zhang J, Xue X, Zhao Y, Lu L, Cui M, Miao W, Fan S. Theaflavin ameliorates ionizing radiation-induced hematopoietic injury via the NRF2 pathway. *Free Radic Biol Med.* 2017; 113: 59-70. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.014. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939421.
30. Harisiadis L, Miller R, Hall E. A vitamin A analogue inhibits radiation-induced oncogenic transformation. *Nature.* 1978; 274: 486-487. <https://doi.org/10.1038/274486a0>
31. Jafarpour SM, Safaei M, Mohseni M, Salimian M, Aliasgharzadeh A, Fahood B. The Radioprotective Effects of Curcumin and Trehalose Against Genetic Damage Caused By I-131. *Indian J Nucl Med* 2018;33:99-104. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_158_17
32. Johnke RM, Sattler JA, Allison RR. Radioprotective agents for radiation therapy: future trends. *Future Oncol.* 2014 Dec;10(15):2345-57. doi: 10.2217/fon.14.175. PMID: 25525844.
33. Kilic D, Ozenirler S, Egehan I, Dursun A. Sulfasalazine decreases acute gastrointestinal complications due to pelvic radiotherapy. *Ann Pharmacother.* 2001 Jul-Aug;35(7-8):806-10. doi: 10.1345/aph.10055. PMID: 11485124.
34. Kim WS, Choi WJ, Lee S, Kim WJ, Lee DC, Sohn UD, Shin HS, Kim W. Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Effects of Artemisinin Extracts from *Artemisia annua* L. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2015 Jan;19(1):21-7. doi: 10.4196/kjpp.2015.19.1.21. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25605993; PMCID: PMC4297758.
35. Kolotilov NN. Radiological Pharmacology Medicines: Chlorophyll and Curcumin. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; 1: 89-92. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2019_1_12.
36. Kolotilov NN. Repurposing of drugs: radiological aspect. *Radiation diagnostics, radiation therapy.* 2019; 3: 71-74. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2019-3-7>
37. Kolotilov NN, Vojtko VA. Re-profiling of drugs in radiological pharmacology: N-acetylcysteine. *Radiation diagnostics, radiation therapy.* 2019; 4: 72-75. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2019-4-7>
38. Kolotilov NN. Drugs of radiological pharmacology: Quercetin. *Radiation diagnostics, radiation therapy.* 2020; 2: 81-83. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-2-7>
39. Kolotilov NN. Drugs of Radiological Pharmacology. Reprofilng: Caffeine. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2020; 3: 57 – 61. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-3-6>
40. Kolotilov NN. Radiological Pharmacology Drugs: Therapeutic Potential of Melatonin. *Radiation diagnostics, radiation therapy.* 2020; 4: 35-39. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-4-5>
41. Koohian F, Shanei A, Shahbazi-Gahrouei D, Hejazi SH, Moradi M-T. The Radioprotective Effect of Resveratrol Against Genotoxicity Induced by γ -Irradiation in Mice Blood Lymphocytes. Dose-Response. 2017;15(2). doi:10.1177/1559325817705699
42. Koukourakis M, Giatromanolaki A, Zois C. Normal tissue radioprotection by amifostine via Warburg-type effects. *Sci Rep.* 2016; 6: 30986. <https://doi.org/10.1038/srep30986>
43. Kozina YV, Zukov RA, Slepov YE, Kozina YEV. The role of radioprotectors and immunotropes in the prevention of radiation reactions and complications. *Effective pharmacotherapy.* 2021; 17(2):50-57. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57
44. Kulkarni S, Chakraborty K, Kumar KS, Kao TC, Hauer-Jensen M, Ghosh SP. Synergistic

radioprotection by gamma-tocotrienol and pentoxifylline: role of cAMP signaling. *ISRN Radiol.* 2013; 7: 390379. doi: 10.5402/2013/390379. PMID: 24959559; PMCID: PMC4045513.

45. Kuntić VS, Stanković MB, Vujić ZB, Brborić JS, Uskoković-Marković SM. Radioprotectors - the evergreen topic. *Chem Biodivers.* 2013 Oct; 10(10):1791-803. doi: 10.1002/cbdv.201300054. PMID: 24130023.

46. Lang DK, Singh H, Arora A, Arora R, Saini B, Arora S, Kaur R. Radioprotectors: Nature's Boon. *Mini Rev Med Chem.* 2021;21(20):3074-3096. doi: 10.2174/1389557521666210120112814. PMID: 33494677.

47. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Muraközy G, Skladowski K, Reinisch S, Chen Y, Hickey M, Mo M, Chen MG, Berger D, Lizambri R, Henke M. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 10;29(20):2808-14. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4095. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670453.

48. Legeza VI, Grebenyuk AN, Drachev IS. Radiomitigators – classification, pharmacological properties and application prospects. *Radiation biology. Radioecology.* 2019; 5(2): 161-169. DOI: 10.1134/S0869803119020097.

49. Livesy JS, Reed DJ, Adamson LF. Radiation-protective drugs and their reaction mechanisms. NJ: Noyes Publications; 1985.

50. Ma ZC, Hong Q, Wang YG, Tan HL, Xiao CR, Liang QD, Wang DG, Gao Y. Ferulic acid protects lymphocytes from radiation-predisposed oxidative stress through extracellular regulated kinase. *Int J Radiat Biol.* 2011 Feb;87(2):130-40. doi: 10.3109/09553002.2011.523510. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21043551.

51. Mantena SK, Unnikrishnan MK, Uma Devi P. Radioprotective effect of sulfasalazine on mouse bone marrow chromosomes. *Mutagenesis.* 2008 Jul;23(4):285-92. doi: 10.1093/mutage/gen005. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18353769.

52. Marampon F, Gravina GL, Festuccia C, Popov VM, Colapietro A, Sanità P, Musio D, De Felice F, Lenzi A, Jannini EA, Di Cesare E, Tombolini V. Vitamin D protects endothelial cells from irradiation-induced senescence and apoptosis by modulating MAPK/SirT1 axis. *J Endocrinol Invest.* 2016 Apr; 39(4): 411-22.

doi: 10.1007/s40618-015-0381-9. Epub 2015 Sep 3. Erratum in: *J Endocrinol Invest.* 2020 Sep;43(9):1347. PMID: 26335302.

53. Mastromarino A, Wilson R. Antibiotic radioprotection of mice exposed to supralethal whole-body irradiation independent of antibacterial activity. *Radiation Research,* 1976; 68(2): 329-338.

54. Matsumoto C, Sekine-Suzuki E, Nyui M, Ueno M, Nakanishi I, Omiya Y, Fukutake M, Kase Y, Matsumoto K. Analysis of the antioxidative function of the radioprotective Japanese traditional (Kampo) medicine, hange-shashinto, in an aqueous phase. *J Radiat Res.* 2015 Jul;56(4):669-77. doi: 10.1093/jrr/rrv023. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25883171; PMCID: PMC4497396.

55. Morales-Ramírez P, Mendiola-Cruz MT. In vivo radioprotective effect of chlorophyllin on sister chromatid exchange induction in murine spermatogonial cells. *Mutat Res.* 1995 Aug;344(1-2):73-8. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1. PMID: 7565896.

56. Mortazavi SM, Rahimi S, Mosleh-Shirazi MA, Arjomandi M, Soleimani A, Koochi Hossein-Abadi O, Haghani M, Alavi M. A Comparative Study on the Life-Saving Radioprotective Effects of Vitamins A, E, C and Over-the-Counter Multivitamins. *J Biomed Phys Eng.* 2015 Jun 1;5(2):59-66. PMID: 26157731; PMCID: PMC4479387.

57. Mortezaee K, Shabeeb D, Musa AE, Najafi M, Farhood B. Metformin as a Radiation Modifier; Implications to Normal Tissue Protection and Tumor Sensitization. *Curr Clin Pharmacol.* 2019;14(1):41-53. doi: 10.2174/1574884713666181025141559. PMID: 30360725.

58. Moskalev A, Chernyagina E, de Magalhães JP, Barardo D, Thoppil H, Shaposhnikov M, Budovsky A, Fraifeld VE, Garazha A, Tsvetkov V, Bronovitsky E. Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. *Aging (Albany NY).* 2015 Sep;7(9):616. <https://doi.org/10.18632/aging.100799> [PubMed]

59. Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutat Res.* 2012 May 1;733(1-2):50-7. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2012.02.005. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22366026.

60. Nguyen MH, Pham ND, Dong B, Nguyen TH, Bui CB, Hadinoto K. 2017. Radioprotective activity of curcumin-encapsulated liposomes against genotoxicity caused by Gamma Cobalt-60 irradiation in human blood cells. *Int J Radiat Biol.* 93(11):1267–1273.
61. Nishiguchi I, Furuta Y, Hunter N, Murray D, Milas L. Radioprotection of hematopoietic tissues in mice by indomethacin. *Radiat Res.* 1990 May;122(2):188-92. PMID: 2159648.
62. Ping X, Junqing J, Junfeng J, Enjin J. Radioprotective effects of troxerutin against gamma irradiation in mice liver. *Int J Radiat Biol.* 2012 Aug;88(8):607-12. doi: 10.3109/09553002.2012.692494. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22571496.
63. Proshkina E, Lashmanova E, Dobrovolskaya E, Zemskaya N, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M, Moskalev A. Geroprotective and Radioprotective Activity of Quercetin, (-)-Epicatechin, and Ibuprofen in *Drosophila melanogaster*. *Front Pharmacol.* 2016 Dec 23;7:505. doi: 10.3389/fphar.2016.00505. PMID: 28066251; PMCID: PMC5179547.
64. Refahi S, Minaei B, Haddadi GH, Khoei S, Bakhtiarian A, Pourissa M, Takavar A. Histopathological Evaluation of the Effectiveness of Glycyrrhizic Acid as a Radioprotector Against the Development of Radiation-Induced Lung Fibrosis. *Iran J Radiol.* 2016 Mar 21;13(2):e21012. doi: 10.5812/iranjradiol.21012. PMID: 27679696; PMCID: PMC5036116.
65. Romodin LA, Lysenko NP. The radioprotective effect of chlorophyll-based drugs. *Biophysics.* 2022; 67(1): 78-84. doi: 10.31857/S0006302922010094
66. Sheikholeslami S, Khodaverdian S, Dorri-Giv M, Mohammad Hosseini S, Souri S, Abedi-Firouzjah R, Zamani H, Dastranj L, Farhood B. The radioprotective effects of alpha-lipoic acid on radiotherapy-induced toxicities: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jul; 96: 107741. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107741. Epub 2021 May 11. PMID: 33989970.
67. Singh VK, Beattie LA, Seed TM. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures. *J Radiat Res.* 2013 Nov 1;54(6):973-88. doi: 10.1093/jrr/rrt048. Epub 2013 May 8. PMID: 23658414; PMCID: PMC3823775.
68. Smith TA, Kirkpatrick DR, Smith S, Smith TK, Pearson T, Kailasam A, Herrmann KZ, Schubert J, Agrawal DK. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *J Transl Med.* 2017 Nov 9;15(1):232. doi: 10.1186/s12967-017-1338-x. PMID: 29121966; PMCID: PMC5680756.
69. Sweeney TR, Musallam HA. Radiation-Protective Drugs and their Reaction Mechanisms [Internet]. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1986: 728–9. 10.1002/jps.2600750734
70. Tanaka RA, Ramos FM, Almeida SM, Vizioli MR, Bóscolo FN. Evaluation of radioprotective effect of carnosine (beta- alanyl-1-histidine) on the wound healing in rats. *J Appl Oral Sci.* 2005 Sep;13(3):253-8. doi: 10.1590/s1678-77572005000300010. PMID: 20878026.
71. Tang FR, Loke WK, Wong P, Khoo BC. Radioprotective effect of ursolic acid in radiation-induced impairment of neurogenesis, learning and memory in adolescent BALB/c mouse. *Physiol Behav.* 2017 Jun 1;175:37-46. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.027. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341234.
72. Tiwari P, Kumar A, Ali M, Mishra KP. Radioprotection of plasmid and cellular DNA and Swiss mice by silibinin. *Mutat Res.* 2010 Jan;695(1-2):55-60. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.11.007. Epub 2009 Nov 27. PMID: 19945544.
73. Tung D, Cheung PH, Wilson J, Tudor G, Booth C, Saha S. Differential effects of cyclosporin and etanercept treatment on various pathologic parameters in a murine model of irradiation-induced mucositis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2012 Sep;73(4-5):150-64. doi: 10.1016/j.curtheres.2012.06.002. PMID: 24653517; PMCID: PMC3954008.
74. Wei Gao, Jin-Xiao Liang, Chi Ma, Jingyin Dong, Qiu Yan. The Protective Effect of N-Acetylcysteine on Ionizing Radiation Induced Ovarian Failure and Loss of Ovarian Reserve in Female Mouse. *BioMed Research International.* 2017; Article ID 4176170. <https://doi.org/10.1155/2017/4176170>
75. Xu G, Wu H, Zhang J, Li D, Wang Y, Wang Y, Zhang H, Lu L, Li C, Huang S, Xing Y, Zhou D, Meng A. Metformin ameliorates ionizing irradiation-induced long-term hematopoietic stem cell injury in mice. *Free Radic Biol Med.* 2015 Oct;87:15-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.045. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26086617; PMCID: PMC4707049.

76. Yamamoto T, Kinoshita M. Radioprotective Effect of Vitamin C as an Antioxidant. In: Hamza AH, editor. Vitamin C [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/55446> doi: 10.5772/intechopen.68988

77. Zheng L, Zhu Q, Xu C, Li M, Li H, Yi PQ, Xu FF, Cao L, Chen JY. Glycyrrhizin mitigates radiation-induced acute lung injury by inhibiting the HMGB1/TLR4 signalling pathway. *J Cell Mol Med*. 2020 Jan;24(1):214-226. doi: 10.1111/jcmm.14703. Epub 2019 Oct 27. PMID: 31657123; PMCID: PMC6933400.

78. Zhou Y, Niu J, Li S, Hou H, Xu Y, Zhang W, Jiang Y. Radioprotective effects of valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, in the rat brain. *Biomedical Reports*. 2015; 3: 63-69. <https://doi.org/10.3892/br.2014.367>

79. Zhou Y, Gilmore K, Ramirez S, Settels E, Gammeltoft KA, Pham LV, Fahnøe U, Feng S, Offersgaard A, Trimpert J, Bukh J, Osterrieder K, Gottwein JM, Seeberger PH. In vitro efficacy of artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2. *Sci Rep*. 2021 Jul 16;11(1):14571. doi: 10.1038/s41598-021-93361-y. PMID: 34272426; PMCID: PMC8285423.

80. Zoi V, Galani V, Tsekeris P, Kyritsis AP, Alexiou GA. Radiosensitization and Radioprotection by Curcumin in Glioblastoma and Other Cancers. *Biomedicines*. 2022 Jan 28;10(2):312. doi: 10.3390/biomedicines10020312. PMID: 35203521; PMCID: PMC8869399.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ШИРОКО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ, ЯК РАДІОПРОТЕКТОРИ І РАДІОМІТАТОРИ

*І. М. Дикан, М.М. Колотілов,
А. Алексеєнко, І.В. Андрущенко,
С. Антон, Е.В. Туз, А.В. Лобода*

Мета огляду – конспективно перерахувати широко використовувані 43 ЛЗ, які можуть бути використані як легкодоступні нетоксич-

ні радіопротектори та радіомітigators в НДР та відповідних ситуаціях.

Кофеїн, ацетилцистеїн, церулоплазмін, ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота, карнозин, циклоспорин, метформін, холекальциферол, аміфостин, артемізинін, теафлавін, бурштинова кислота, хлорофілін, дилтіазем, ферулова кислота, глутатіон, гліцирризинова кислота, індометацин, гесперидін, сульфасалазин, силімарин, тимол, канаміцин А, куркума, троксерутин, лікопін, ліпоєва кислота, еналаприл, урсолова кислота, ресвератрол, байкалеїн, вальпроєва кислота, пентоксифілін, мелатонін, трегалоза, паліфермін, вітамін Е, бета-каротин, вітамін А, вітамін С, гепарин, хондроїтин сульфат. Розглянута радіопротекція при іонізуючій медичній візуалізації, радіопротекція та геропротекція.

Ключові слова: *радіопротектори, радіомітigators, геропротекція.*

WIDELY USED DRUGS AS RADIOPROTECTORS AND RADIOMITIGATORS

*I.N. Dykan, N.N. Kolotilov,
A. Alekseyenko, I.V. Andrushchenko,
S. Anton, E.V. Tuz, A.V. Loboda*

The purpose of the review is to briefly list the widely used 43 drugs that can be used as readily available non-toxic radioprotectors and radiomitigators in GDR and relevant situations.

Caffeine, acetylcysteine, ceruloplasmin, ibuprofen, acetylsalicylic acid, carnosine, cyclosporine, metformin, cholecalciferol, amifostine, artemisinin, theaflavin, succinic acid, chlorophyllin, diltiazem, ferulic acid, glutathione, glycyrrhizic acid, indomethacin, hesperidin, sulfasalazine, silymarin, thymol, kanamycin A, turmeric, troxerutin, lycopene, lipoic acid, enalapril, ursol acid, resveratrol, baicalein, valproic acid, pentoxifylline, melatonin, trehalose, palifermin, vitamin E, beta-carotene, vitamin A, vitamin C, heparin, chondroitin sulfate.

Key words: *radioprotectors, radiomitigators.*

Синдром Денді — Уокера

**Л.Р. Забудська, Н.М. Макомела,
О.В. Дружинін**

КНП «Дитяча клінічна
лікарня № 7», Київ

Синдром Денді – Уокера (СДУ) – аномалія розвитку мозочка і навколишніх лікворних просторів; генетично обумовлене захворювання. Синдром був вперше описаний американцями: нейрохірургом Уолтером Денді (1886 – 1946) у 1921 р. та нейрохірургом, нейробіологом Ерлом Уокером (1907 – 1995) у 1944 р.

СДУ та споріднені синдрому варіанти мають поширеність 1 на 35000 живонароджень у Сполучених Штатах. Ці вади розвитку становлять приблизно від 1 до 4% випадків гідроцефалії [5,9]. Переважно трапляється у жінок.

Згідно з дослідженням [8] проаналізовано дані про випадки СДУ, діагностованих у 2002-2015 роках із 28 реєстрів у 17 країнах Європи. Оцінювали поширеність, частоту пренатального виявлення, пропорції та типи супутніх аномалій. З 8 028 454 обстежених новонароджених виявили загалом 734 випадки, у тому числі 562 випадки вад розвитку СДУ та 172 випадки варіанта СДУ. Загальна поширеність вад розвитку СДУ склала 6,79 на 100 000 народжень (95% довірчий інтервал 5,79-7,96), при цьому 39,2% живонароджень, 4,3% внутрішньоутробних смертей з 20 тижнів гестаційного віку та 56,5 % переривань вагітності після пренатальної діагностики аномалій розвитку плода на будь-якому терміні гестації. Поширеність живонароджень становила 2,74 на 100 000 народжень (95% довірчий інтервал 2,08–3,61). Пренатальна частота виявлення становила 87,6%. 273 випадки (48,6%) мали ізольовану церебральну аномалію, а 24,2%, 19,2% та 5,5% випадків були пов'язані з іншими структурними позамозковими аномаліями, хромосомними аномаліями та генетичними синдромами відповідно. Поширеність варіанта СДУ склала 2,08 на 100 000 (95% довірчий інтервал 1,39-3,13).

Дані публікацій (закордонних чи вітчизняних авторів) щодо частоти СДУ серед дітей взагалі мають надто розбіжний характер [1] і належать до спостережень рамках тієї чи іншої установи [6].

На сьогодні точні дані про захворюваність і поширеність синдрому СДУ центральної нервної системи (ЦНС) в Україні відсутні, тому вони не знаходять відображення у звітах і даних статистики МОЗ України, Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України та інших офіціальних документах [1].

З кожним роком зростає кількість хворих із вродженими вадами нервової системи, що, з одного боку, може бути пов'язане з удосконаленням методів постнатальної нейровізуалізації, а з іншого — суттєвим збільшенням впливу несприятливих факторів на розвиток мозку в антенатальний період життя дитини. При цьому акцентуємо увагу, що за місцем проживання в жодному випадку у вагітних не було діагностовано вродженої вади розвитку ЦНС у дітей в антенатальний період. Після народження дитини із симптоматикою ураження ЦНС клінічно встановити діагноз вроджені вади розвитку ЦНС практично неможливо без проведення МРТ головного мозку, а тому у новонароджених та дітей раннього віку з ембріофетальними вадами ця патологія своєчасно не діагностується і, таким чином, завідомо знижується її частота [1].

У 1989 році американським педіатром і нейрорадіологом Джеймсом Барковичем (1952) запропоновано класифікацію [4], що базується на результатах МРТ-діагностики: група захворювань описана як континуум аномалій розвитку задньої черепної ямки в рамках комплексу Денді-Уокера, який містить 4 (повна форма), варіант Денді-Уокера (менш грубі порушення), кісту кишені Блейка та mega cisterna magna.

Для діагностики застосовуються такі методи досліджень:

Нейросонографія. При обстеженні головного мозку визначається велике кістозне утворення в задній частині черепної коробки, черв'як мозочку не візуалізується, недорозвинені півкулі мозочку, шлуночкова система мозку розширена та деформована [6,8].

МРТ головного мозку в сагітальній та аксиллярній проекції демонструє розширення IV шлуночка, грубі порушення розвитку мозочка та інші структурні аномалії [3,6].

Ехокардіографія рекомендована всім дітям із СДУ, оскільки він нерідко асоційований із вродженою кардіальною патологією. За результатами можна визначити аномалії розвитку клапанного апарату, дефекти внутрішньосерцевої перегородки, патології розташування великих судин [8].

Каріотипування. При комбінованих вроджених вадах розвитку необхідна консультація генетика та ретельне вивчення генетичного матеріалу дитини. Поглиблене дослідження спрямоване на діагностику хромосомних аберацій [8].

Пренатальна діагностика [6]. При проведенні УЗД плода вдається припустити аномалію на терміні 15-16 тижнів, чіткіша візуалізація структур IV шлуночка можлива після 22 тижня гестації. З одного боку, комунікація між IV шлуночком та великою цистерною до 20 тижня вагітності є варіантом норми, а з іншого боку, наявність широкої комунікації між IV шлуночком та великою цистерною мозку у терміні до 20 тижня вагітності характерно також і для СДУ [2]. При цьому для повної форми СДУ характерна повна агенезія черв'яка мозочка, тому остаточний діагноз може бути встановлений ще наприкінці I триместру вагітності.

Для неповної форми СДУ характерна інша ультразвукова картина: наявність комунікації між IV шлуночком і великою цистерною, черв'як мозочка, хоча його розміри зменшено. Згідно з результатами досліджень [2], наявність такої картини до 20 тижня вагітності не дозволяє поставити остаточний діагноз: «неповна форма СДУ» і необхідне проведення повторного нейросонографії після 20 тижня вагітності, коли

черв'як мозочка при нормальному розвитку завжди закритий і відсутня комунікація між IV шлуночком і великий цистерна мозку.

При поєднанні патології з розщелинами обличчя ехосонографії може бути недостатньо інформативна. Комплексне застосування методів пренатальної нейросонографії та МРТ під час вагітності дозволяє своєчасно діагностувати вроджені мальформації плода, зокрема мальформації ЦНС, з оптимізацією наступної тактики ведення вагітності та зниженням дитячої смертності та інвалідності.

При встановленні діагнозу необхідно диференціювати СДУ з гіпоплазією мозочка іншої етіології, ретроцеребральним кістами і розширення великої мозкової цистерни. **Патогномонічним ознакою СДУ вважається дефект хробака мозочка**, який виникає при інших випадках пороків ЦНС [2,3]. Проводиться диференціальна діагностика з арахноїдальними кістами, яка потребує додаткових інструментальних методів дослідження.

СДУ зазвичай проявляється в дитинстві, проте про рідкісні випадки повідомляється і в дорослому віці [7,10]. Це ілюструється і даними нашого портфоліо (рис. 1 – 6).

Багато пацієнтів залишаються клінічно безсимптомними протягом багатьох років, тоді як у інших можуть бути різні аномалії розвитку, що ведуть до більш ранньої діагностики.

Описано спостереження 16-річної пацієнтки з Афганістану, яка страждала від періодичних нападів нудоти, блювання, головного болю, судом, нестійкої ходи, погіршення пам'яті та нетримання сечі. При фізикальному обстеженні у неї виявлено рухові порушення, погіршення пам'яті, парестезію та м'язову слабкість. Окружність голови складала 59 см. Вона була другою дитиною у своїй сім'ї, і в неї не було серйозних вроджених захворювань у сімейному анамнезі. МРТ головного мозку виявила збільшену кістозну задню черепну ямку, розширені четверті шлуночки та ротацію черв'яка мозочка вгору, що вказувало на СДУ [7].

СДУ, пов'язаний із сирингомієлією, є рідкісним захворюванням, з невеликою кіль-

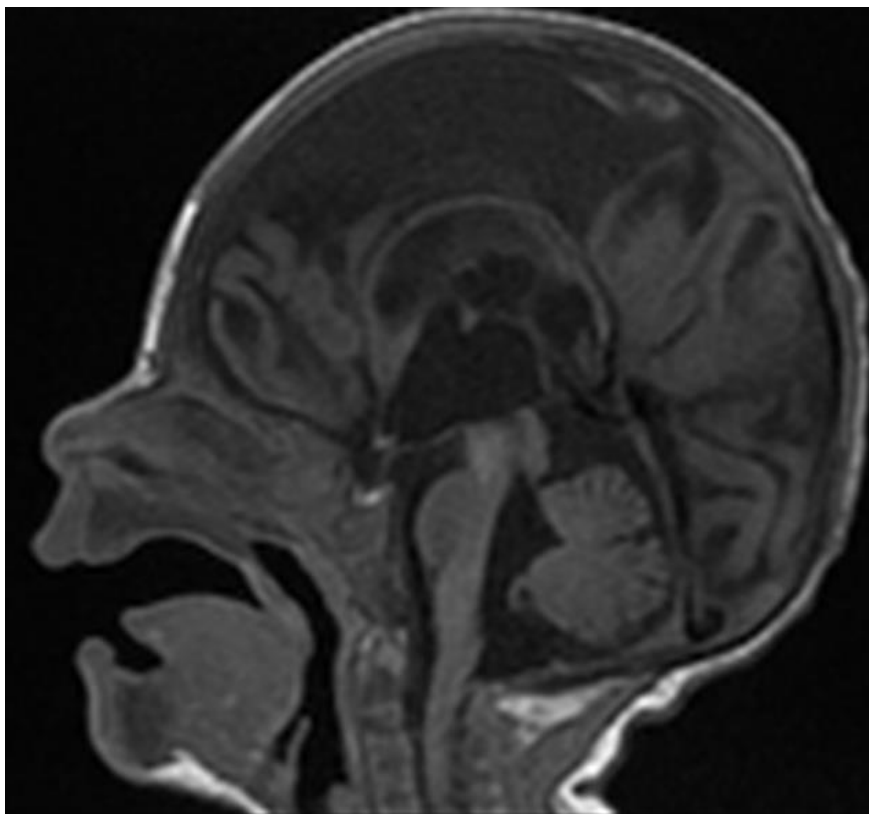


Рис. 1. Хвора, 10 місяців. Історія хвороби (IX) 638. 3D Sag T1 CUBE. Синдром Денді-Уокера, гідроцефалія, множинні вродженні вади розвитку, оклюзія на рівні водопроводу.



Рис. 2. Хвора, 1р 4міс. IX151. КТ. Синдром Денді-Уокера, гідроцефалія.



Рис. 3. Хвора, 6 років. IX 1780. КТ. Синдром Денді-Уокера, вентрикулоділятація.

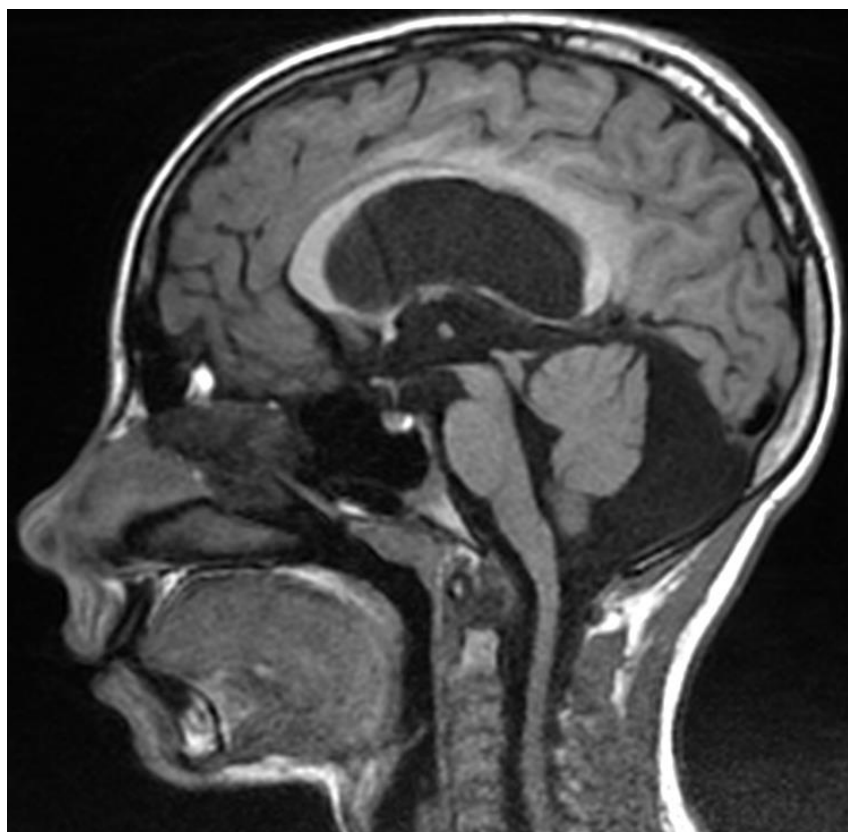


Рис. 4. Хвора, 11 років. IX 1092. 3D Sag T1 CUBE. Синдром Денді-Уокера, вентрикулоділятація.

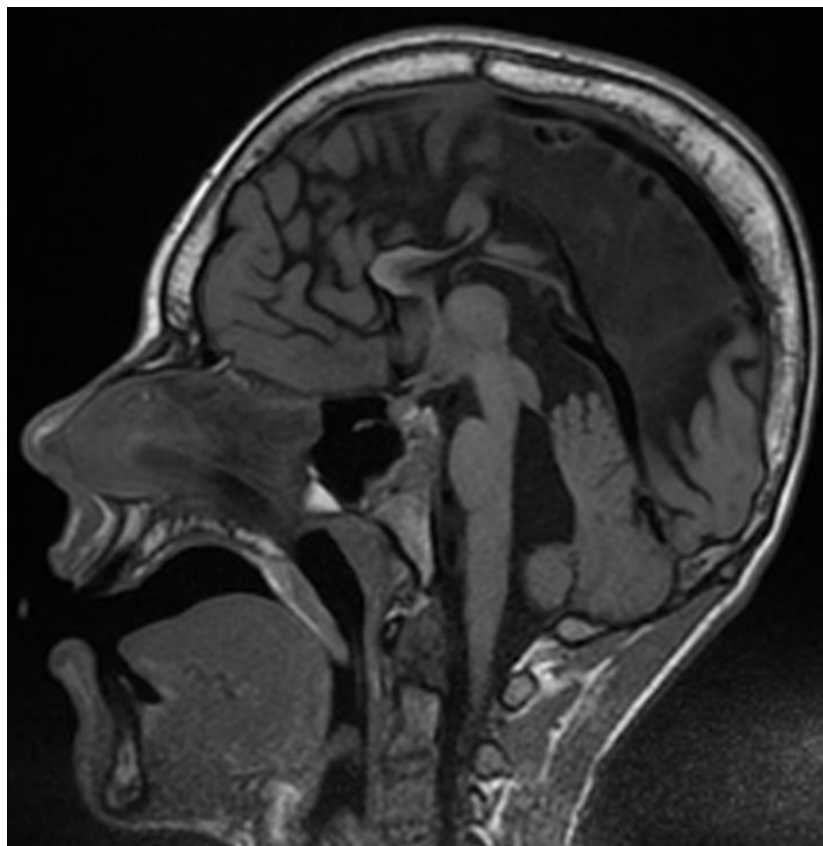


Рис. 5. Хвора, 14 років. IX 2481. 3D Sag T1 CUBE. Синдром Денді-Уокера, гідроцефалія.

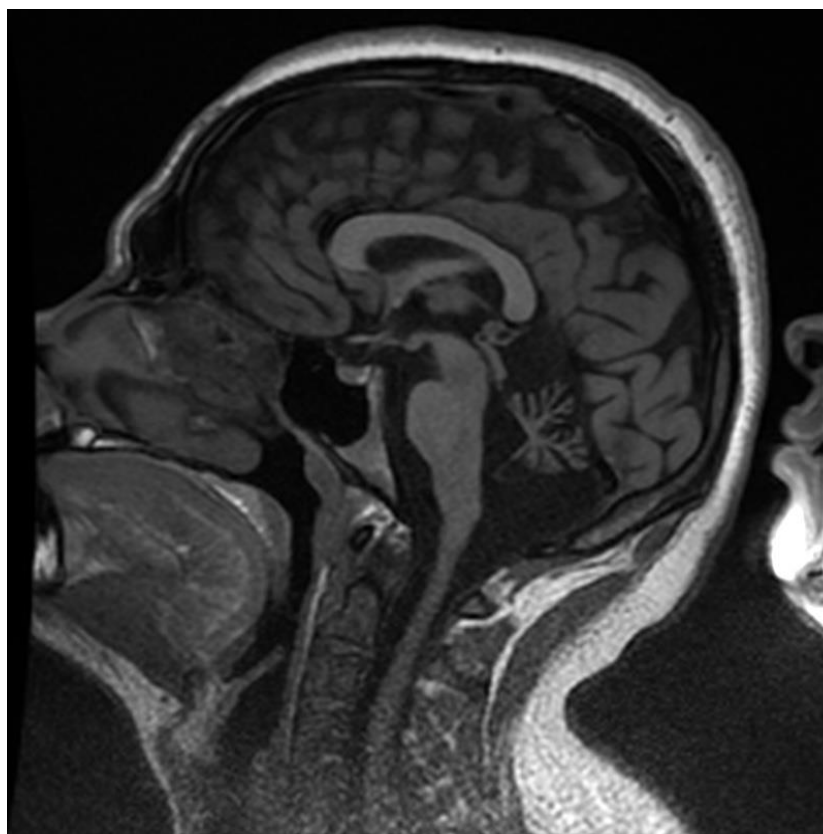


Рис. 6. Хвора, 18 років. IX 1055. 3D Sag T1 CUBE. Синдром Денді-Уокера.

кістю повідомлень про випадки у дорослих. СДУ із супутньою сирингомієлією описаний у 33-річного чоловіка з 3-місячною історією нестійкості при ходьбі, онімінням рук, погіршенням пам'яті та нетриманням сечі. Фізичне обстеження показало позитивний симптом Ромберга. КТ головного мозку та МРТ показали гідроцефалію, кісту в задній черепній ямці, відсутність черв'яка мозочка, гіпоплазію мозолистого тіла та мозочка, сирингомієлію. Всі ці симптоми відповідали діагнозу СДУ [10].

Описано клінічне спостереження пацієнтки, 37 років, яка страждає на аномалію ДУ з гіпертензійно-гідроцефальним синдромом у стадії субкомпенсації [3]. Викладено результати МРТ обстеження голови, фазово-контрастну МРТ з кардіосинхронізацією до, після ендоскопічної тривентрикулоцистерностомії та через 6 місяців на МРТ 3 Тесла.

Гідроцефалія відіграє важливу роль у розвитку симптомів та неврологічних наслідків у пацієнтів з СДУ, і метою хірургічного лікування зазвичай є контроль гідроцефалії та кісти задньої черепної ямки. На думку більшості авторів, гідроцефалія у більшості дітей з вадою Денді-Уокера в момент народження відсутня та розвивається протягом перших місяців життя [4,5, 7]. Методи візуалізації, особливо МРТ, мають вирішальне значення для діагностики СДР та диференціації цього захворювання від інших кістозних уражень задньої черепної ямки [5].

Вік діагностики гідроцефалії варіюється в залежності від розвитку та тяжкості стану, а також наявності додаткових вроджених дефектів чи поліморбідних захворювань.

Зв'язок гідроцефалії з СДУ обумовлена блокадою нормального мозкового кровотоку, що призводить до надмірного накопичення рідини в головному мозку та навколо нього і викликає підвищення внутрішньочерепного тиску і діаметру голови, що в кінцевому підсумку викликає неврологічні порушення. У більшості хворих на момент обстеження та постановки діагнозу була гідроцефалія.

За даними літератури [2-10], показники постнатальної захворюваності та смертності вищі у тих випадках, коли синдром діагностований у пренатальному періоді, а не у новонародженого.

Література

1. Кирилова ЛГ, Лисиця ВВ. Вроджені вади розвитку центральної нервової системи — нагальна медико-соціальна проблема державного значення. Укр мед часопис. 2010; (6): 35-38. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2010_6_12.
2. Козлова ОИ. К вопросу о сроке установления пренатального диагноза неполной формы мальформации Денди — Уокера. Пренатальная диагностика. 2016;15(2): 99-101.
3. Akiyama S, Madan N, Graham G, Samura O, Kitano R, Yun HJ, Craig A, Nakamura T, Hozawa A, Grant E, Im K, Tarui T. Regional brain development in fetuses with Dandy-Walker malformation: A volumetric fetal brain magnetic resonance imaging study. PLoS One. 2022 Feb 24;17(2):e0263535. doi: 10.1371/journal.pone.0263535. PMID: 35202430; PMCID: PMC8870580.
4. Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1989 Dec;153(6):1289-300. doi: 10.2214/ajr.153.6.1289. PMID: 2816648.
5. Correa GG, Amaral LF, Vedolin LM. Neuroimaging of Dandy-Walker malformation: new concepts. Top Magn Reson Imaging. 2011 Dec;22(6):303-12. doi: 10.1097/RMR.0b013e3182a2ca77. PMID: 24132069.
6. Di Nora A, Costanza G, Pizzo F, Di Mari A, Sapuppo A, Basile A, Fiumara A, Pavone P. Dandy-Walker malformation and variants: clinical features and associated anomalies in 28 affected children—a single retrospective study and a review of the literature. Acta Neurol Belg. 2022 Sep 6. doi: 10.1007/s13760-022-02059-z. PMID: 36068432.
7. Oria MS, Rasib AR, Pirzad AF, Wali Ibrahim Khel F, Ibrahim Khel MI, Wardak FR. A Rare Case of Dandy-Walker Syndrome. Int Med Case Rep J. 2022 Feb 15;15:55-59. doi: 10.2147/IMCRJ.S350858. PMID: 35210871; PMCID: PMC8858011.
8. Santoro M, Coi A, Barišić I, Garne E, Addor MC, Bergman JEH, Bianchi F, Boban L, Braz P, Cavero-Carbonell C, Gatt M, Haeusler M, Kinsner-Ovaskainen A, Klungsoyr K, Kurinczuk JJ, Lelong N, Luyt K, Materna-Kiryluk A,

Mokoroa O, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony MT, Perthus I, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Yevtushok L, Pierini A. Epidemiology of Dandy-Walker Malformation in Europe: A EUROCAT Population-Based Registry Study. *Neuroepidemiology*. 2019;53(3-4):169-179. doi: 10.1159/000501238. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31302658.

9. Zamora EA, Ahmad T. Dandy Walker Malformation. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538197>

10. Zhang N, Qi Z, Zhang X, Zhong F, Yao H, Xu X, Liu J, Huang Y. Dandy-Walker syndrome associated with syringomyelia in an adult: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2019 Apr;47(4):1771-1777. doi: 10.1177/0300060518808961. Epub 2019 Feb 24. PMID: 30799663; PMCID: PMC6460593.

СИНДРОМ ДЕНДІ — УОКЕРА

*Л.Р. Забудська,
Н.М. Макомела, О.В. Дружинін*

Міні-огляд та портфоліо. З кожним роком зростає кількість хворих із вродженими вадами нервової системи, що, з одного боку, може бути пов'язане з удосконаленням методів постнатальної нейровізуалізації, а з іншого — суттєвим збільшенням впливу несприятливих факторів на розвиток мозку в антенатальний період життя дитини.

Синдром Денді – Уокера (СДУ) – аномалія розвитку мозочка і навколишніх його лікворних просторів; генетично обумовлене захворювання. Синдром був вперше описаний американцями: нейрохірургом Уолтером Денді (1886 – 1946) у 1921 р. та нейрохірургом, нейробіологом Ерлом Вокером (1907 – 1995) у 1944 р. При встановленні діагнозу необхідно диференціювати СДУ з гіпоплазією мозочка іншої етіології, ретроцеребральним кістами і розширення великої мозкової цистерни. Патогномонічним ознакою СДУ вважається дефект хробака мозочка, який виникає при інших ви-

падках вад розвитку ЦНС. Проводиться диференціальна діагностика з арахноїдальними кістами, яка потребує додаткових інструментальних методів дослідження. СДУ зазвичай проявляється в дитинстві, проте про рідкісні випадки повідомляється і в дорослому віці. Це ілюструється даними портфоліо. Багато пацієнтів залишаються клінічно безсимптомними протягом багатьох років, тоді як у інших можуть бути різні супутні аномалії розвитку, що ведуть до більш ранньої діагностики.

DANDY-WALKER SYNDROME

*L.R. Zabudska, N.M. Makomela,
O.V. Druzhinin*

A mini-review and portfolio. Every year, the number of patients with congenital defects of the nervous system increases, which, on the one hand, may be related to the improvement of postnatal neuroimaging methods, and on the other hand, to a significant increase in the influence of adverse factors on brain development in the antenatal period of a child's life. Dandy-Walker syndrome (SDU) is an abnormality in the development of the cerebellum and its surrounding cerebrospinal fluid spaces; genetically determined disease. The syndrome was first described by Americans: neurosurgeon Walter Dandy (1886 – 1946) in 1921 and neurosurgeon, neurobiologist Earl Walker (1907 – 1995) in 1944. When establishing a diagnosis, it is necessary to differentiate SDU with cerebellar hypoplasia of other etiology, retrocerebral cysts and expansion of the large cerebral cistern. A defect of the cerebellar worm, which occurs in other cases of malformations of the central nervous system, is considered a pathognomonic sign of SDU. Differential diagnosis with arachnoid cysts is carried out, which requires additional instrumental research methods. SDU usually manifests itself in childhood, but rare cases have been reported in adulthood. This is illustrated by the portfolio data. Many patients remain clinically asymptomatic for many years, while others may have various associated developmental abnormalities leading to earlier diagnosis.

Роль позитронно-емісійної томографії в діагностиці недрібноклітинного раку легень

Король П.О.^{1,2}, Івах М.О.¹,
Щербіна О.В.¹

¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна
²Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова НАМН України», Київ, Україна

Рак легень (РЛ), який поділяють на дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ) і недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ), є провідною причиною смерті від раку як у чоловіків, так і в жінок в Україні й у всьому світі.

За даними Національного канцер-реєстру захворюваність на РЛ в Україні у 2020 році дорівнювала 11,2 на 100 тис. жіночого населення і 49,8 на 100 тис. чоловічого населення. Щорічно реєструється близько 8000 смертей. Дана патологія посідає перше місце в онкозахворюваності чоловіків у віці від 30 до 74 років. Питома вага хворих на РЛ, які не прожили 1 року з моменту встановлення діагнозу по Україні дорівнює 57,8% [1].

Понад 85% випадків припадає на недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ), а решта – на дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ) [37]. Прогноз для хворого насамперед залежить від стадії захворювання на момент встановлення діагнозу. Сучасні критерії визначення стадії НДКРЛ виконується відповідно до класифікації пухлин, вузлів і метастазів (TNM), яка була заснована на результатах спеціального проекту IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) [14,15]. В рамках проекту були зібрані і проаналізовані дані більше ніж 100 тис. клінічних випадків із 46 центрів в більше ніж 19 країнах по всьому світу, на підставі чого був запропонований 8-й перегляд класифікації TNM [34,35,47].

Інтегрована позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) з 18F-ФДГ є потужним інструментом для комбінованої метаболічної та анатомічної оцінки раку. У цій клінічній лекції демонструється поточна та майбутня роль ПЕТ/КТ з 18-F

ФДГ у діагностиці НДКРЛ (корисність/обмеження) та прогнозування лікування РЛ.

Діагностика НДКРЛ

Окремо метод ПЕТ (без КТ-складової – моноПЕТ) при НДКРЛ дозволяє отримати інформацію про метаболічну активність тканини і поширеність захворювання. ПЕТ є більш чутливим, ніж КТ, методом в оцінці як солітарних вузлових утворень у легенях, так і лімфатичних вузлів: чутливість досягає 90-95%, специфічність – 75-85% [16,51]; чутливість метода у виявленні медіастинальних метастазів складає 85% у порівнянні з 61% для КТ [33]. Однак при моноПЕТ можуть бути отримані неточні дані в плані анатомічної локалізації вогнищ (Рис.1).

Поєднане зображення ПЕТ/КТ поєднує метаболічні і морфологічні дані, що дозволяють точно локалізувати поширеність процесу. ПЕТ/КТ використовується для підтвердження стадії, виявлення метаболічно активних екстраторакальних лімфатичних вузлів, включаючи не збільшені у розмірах (більше 10 мм), а також інших проявів метастатичного процесу. ПЕТ/КТ з 18F-ФДГ перевершує інші неінвазивні діагностичні методи у виявленні ураження медіастинальних лімфатичних вузлів [38], а також окремих метастазів у кістках, наднирниках, печінки і м'яких тканин [30].

За рекомендаціями NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2020 року всім пацієнтам, у яких виявляються солітарні солідні або частково солідні не кальциновані

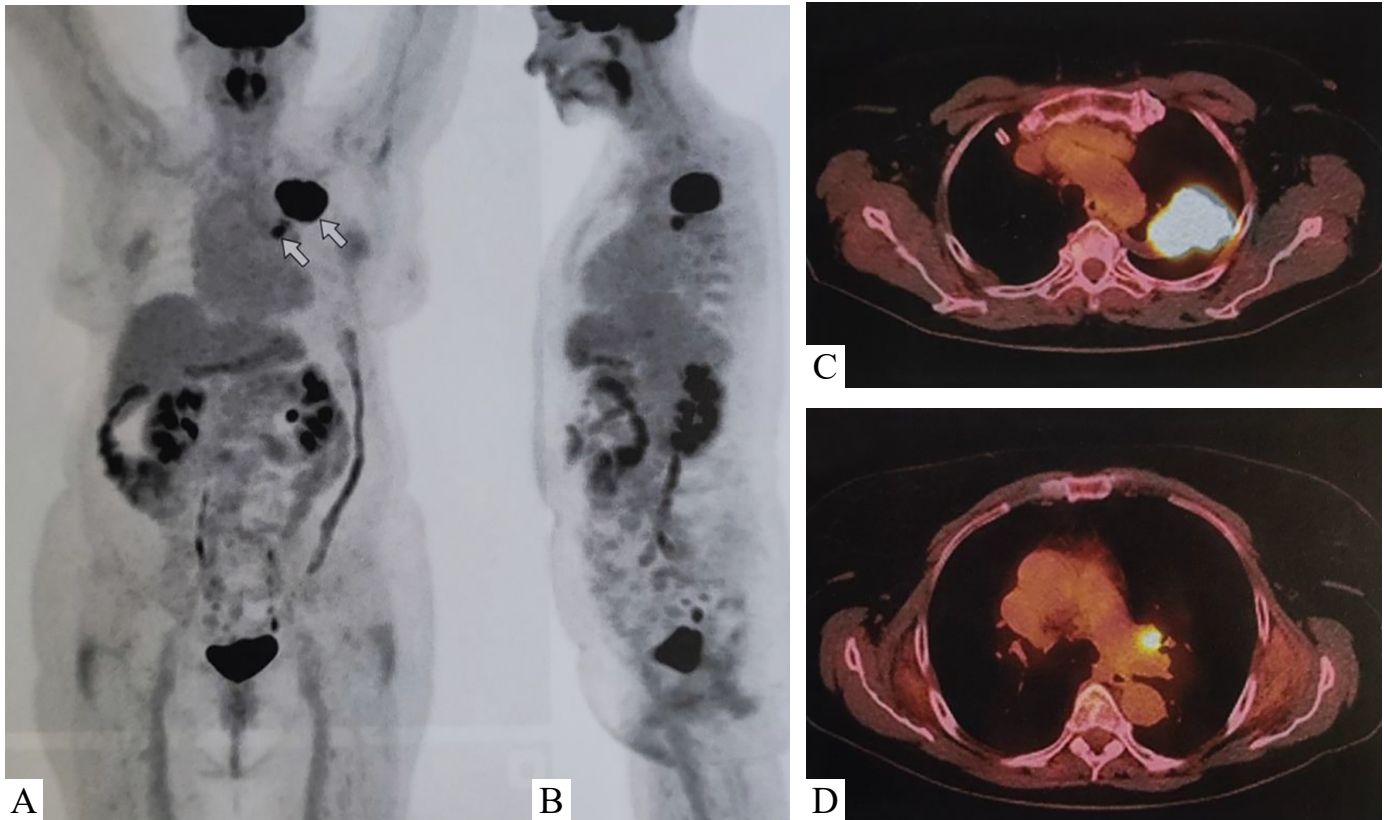


Рис 1. ПЕТ з 18F-ФДГ всього тіла. Рак легень. *A,B* – ПЕТ-реконструкції всього тіла у фронтальній і сагітальній проекціях, *C,D* – ПЕТ/КТ-зображення в аксіальній проекції, визначаються вогнища з патологічною метаболічною активністю 18F-ФДГ в об'ємному утворенні верхньої долі лівої легені, в лімфатичних вузлах в проекції кореня іпсилатеральної легені (стрілки) [33].

вузлові утворення в легенях від 8 мм в діаметрі, проводиться ПЕТ/КТ з 18F-ФДГ для уточнення характеру патологічного процесу [30]. В оцінці солітарних вузлових утворень загальна чутливість методу досягає 96% (83-100%), специфічність – 73,5% (варіює від 50 до 100%) [4]. Низка авторів відзначають, що запальні процеси, такі як пневмонія, аспергільоз, туберкульоз, активний саркоїдоз, гранулематоз Вегенера, можуть також характеризуватися високою метаболічною активністю (Рис.2) [4,38].

Вогнища менше 1 см в розмірах і пухлини з низькою метаболічною активністю (такі як типовий карциноїд, бронхіолоальвеолярна аденокарцинома) можуть давати хибнонегативні результати ПЕТ з 18F-ФДГ.

Так само, як і МРТ, ПЕТ/КТ використовується для більш точної диференціації пухлини від навколишнього ателектазу, який часто розвивається при її центральній локалізації [7].

У 2014 році було продемонстровано, що ті хворі, у яких виникав рецидив після хірургічного лікування, мали більш високий рівень поглинання РФП первинною пухлиною, чим такі з безрецидивним перебігом захворювання. Показано, що при рівні maxSUV в первинній пухлині від 6,9 і більше зростає ризик розвитку рецидиву [23].

T-категорією описуються локалізація, розмір, поширеність первинної пухлини, наявність або відсутність сателітних вузлів. При стадіюванні НДКРЛ КТ є важливим діагностичним етапом завдяки прекрасному анатомічному розрішенню. Однак за допомогою КТ-дослідження достатньо складно оцінити інвазію грудної стінки або залучення структур середостіння, а також точно диференціювати пухлину від постобструктивного ателектаза. МоноПЕТ з 18F-ФДГ має обмеження у виявленні мікроскопічних пухлинних депозитів, оцінці протяжності пухлини, а також в оцінці пухлин з низькою

метаболічною активністю [43]. Завдяки кореляції КТ-даних з довжиною поглинання ^{18}F -ФДГ може бути точно визначена локалізація первинної пухлини. Крім цього, ПЕТ/КТ дозволяє отримати дані про медіастинальну інфільтрацію, залучення грудної стінки, а

також диференціювати пухлину від ателектазованої легеневої тканини. Літературні дані доводять, що ПЕТ/КТ є найкращою неінвазивною діагностичною методикою для точного визначення Т-стадії [31]. Показано, що за даними ПЕТ/КТ можна точно визначи-

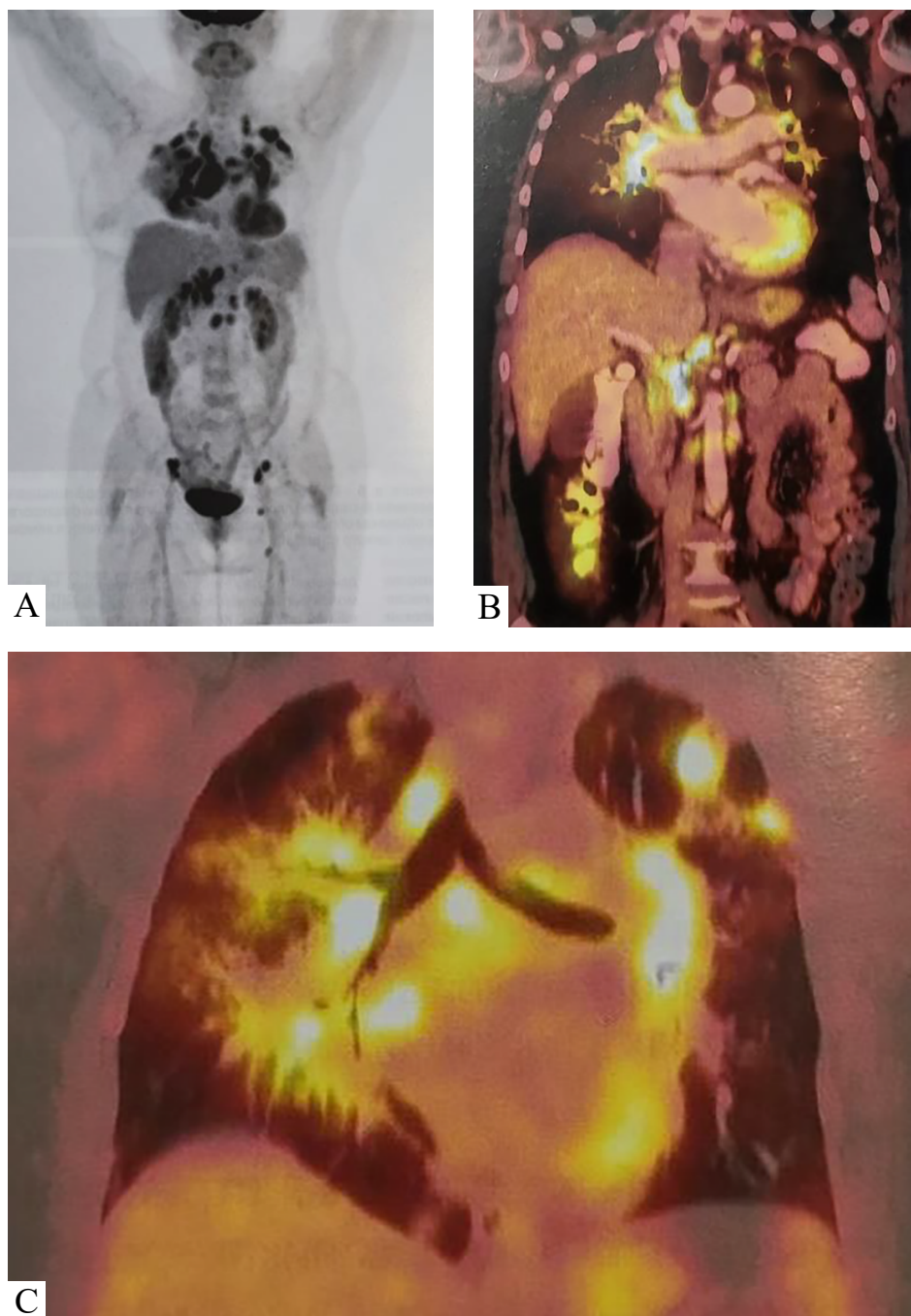


Рис 2. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ всього тіла. Саркоїдоз. **А** – ПЕТ-реконструкція всього тіла у фронтальній проекції; **В, С** – ПЕТ/КТ поєднані зображення у фронтальній проекції: визначаються вогнища з патологічною метаболічною активністю ^{18}F -ФДГ в периферичних, внутрішньогрудних, абдомінальних, паховостегнових лімфатичних вузлах, лімфатичних вузлах малого тазу, а також в перибронхіально розташованих інфільтратах (**С**) [30,38].

ти Т-стадію НДКРЛ у 86% випадків у порівнянні з 68% при КТ-обстеженні і 46% – при моноПЕТ [12]. Важливим аспектом у стадіюванні рака легень при відсутності у пацієнта віддалених метастазів є оцінка залучення медіастинальних лімфатичних вузлів, так як у багатьох випадках саме стан лімфатичних вузлів визначає можливість проведення хірургічного лікування. Точність КТ у визначенні N-стадії залишається обмеженою, так як оцінка стану лімфатичних вузлів заснована на морфологічних характеристиках, а основним критерієм ураження лімфатичного вузла є його розміри [49]. Лімфатичні вузли нормальних розмірів можуть бути метастатичними за даними гістологічного дослідження, а збільшення розмірів лімфатичних вузлів може бути обумовлено реактивною гіперплазією або іншими непухлинними станами. ПЕТ/КТ дозволяє збільшити діагностичну точність диференціальної діагностики між доброякісними і злоякісними вогнищами. Середнє значення чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності, негативної прогностичної цінності і точності у виявленні метастазів у лімфатичних вузлах за даними низки досліджень для ПЕТ/КТ склали 73, 91, 71, 90 і 86% відповідно у порівнянні з 83, 81, 71, 89 і 82% при моноПЕТ, при КТ – 74, 73, 52, 88 і 73% відповідно [5,22,26,52]. За даними метааналізу від 2013 року, який включав 56 досліджень і близько 8700 пацієнтів, показники чутливості і специфічності ПЕТ/КТ досягли 72 і 91% відповідно [50].

Незважаючи на достатньо хороші результати, в рекомендаціях NCCN від 2020 року зберігається примітка про необхідність морфологічної верифікації за наявності патологічних лімфатичних вузлів за даними ПЕТ/КТ [30]. Це зумовлено в основному вірогідністю хибнопозитивних результатів з огляду супутнього запального процесу. В той же час у дослідженні [29] вказано, що ПЕТ/КТ не усуває необхідність інвазивної діагностики метастазів у лімфатичних вузлах аортопульмонального вікна. Таким чином, ПЕТ/КТ є найкращим неінвазивним методом виявлення метастазів у лімфатичних вузлах, однак «золотим стандартом» діагностики залишається медіастиноскопія [10,29].

Віддалені метастази виявляються приблизно у 40-50% хворих НДКРЛ на момент постановки діагнозу [11,24]. Наявність віддалених метастазів радикально змінює тактику лікування цих пацієнтів, у зв'язку з неможливістю проведення хірургічного лікування погіршується прогноз. ПЕТ/КТ з 18F-ФДГ має незаперечні переваги в оцінці дисемінації процесу, зокрема при раку легень, який характеризується наявністю метастазів в різні органи і достатньо швидким поширенням процесу. За даними рекомендацій Американського коледжу торакальних спеціалістів (American College of Chest Physicians – ACCP) від 2013 року проведення ПЕТ/КТ – дослідження слід призначати пацієнтам із наявністю клінічних симптомів, а також кандидатам на проведення хірургічного лікування для оцінки наявності метастазів (за межами головного мозку) [44]. Найбільш часті органи-мішені для метастазів при раку легень – наднирники, кістки, печінка і головний мозок. Додаткове проведення ПЕТ/КТ – обстеження дозволяє виявити «непередбачувані» метастази ще приблизно у 30% пацієнтів [2,41].

Специфічність ПЕТ/КТ в оцінці метастатичного ураження кісток подібна до такої при сцинтиграфії (90% і більше), однак точність значно вища – 93,5% (у порівнянні з 72,5%). Невисока точність сцинтиграфії пов'язана з неселективним захопленням РФП в зонах з підвищеною активністю остеобластів, а саме при дегенеративних змінах, посттравматичних порушеннях, запальних процесах і т.п., а також з низькою чутливістю сцинтиграфії у відношенні остеолітичних вогнищ і повільно формуючих метастазів [19]. Також варто відмітити, що більше половини кісткових метастазів залучають тільки кістковий мозок, без значної деструкції кісткової структури. КТ не дозволяє ідентифікувати такого роду вогнища, і сцинтиграфія має низьку чутливість у відношенні даних метастазів (Рис.3, Рис.4) [11].

Абдомінальні метастази також є типовими при НДКРЛ, превалюючи локалізація їх в печінці та наднирниках. За результатами автопсії залучені наднирники виявляються приблизно у 33% хворих НДКРЛ [8]. За даними КТ оцінка об'ємного утворення здій-

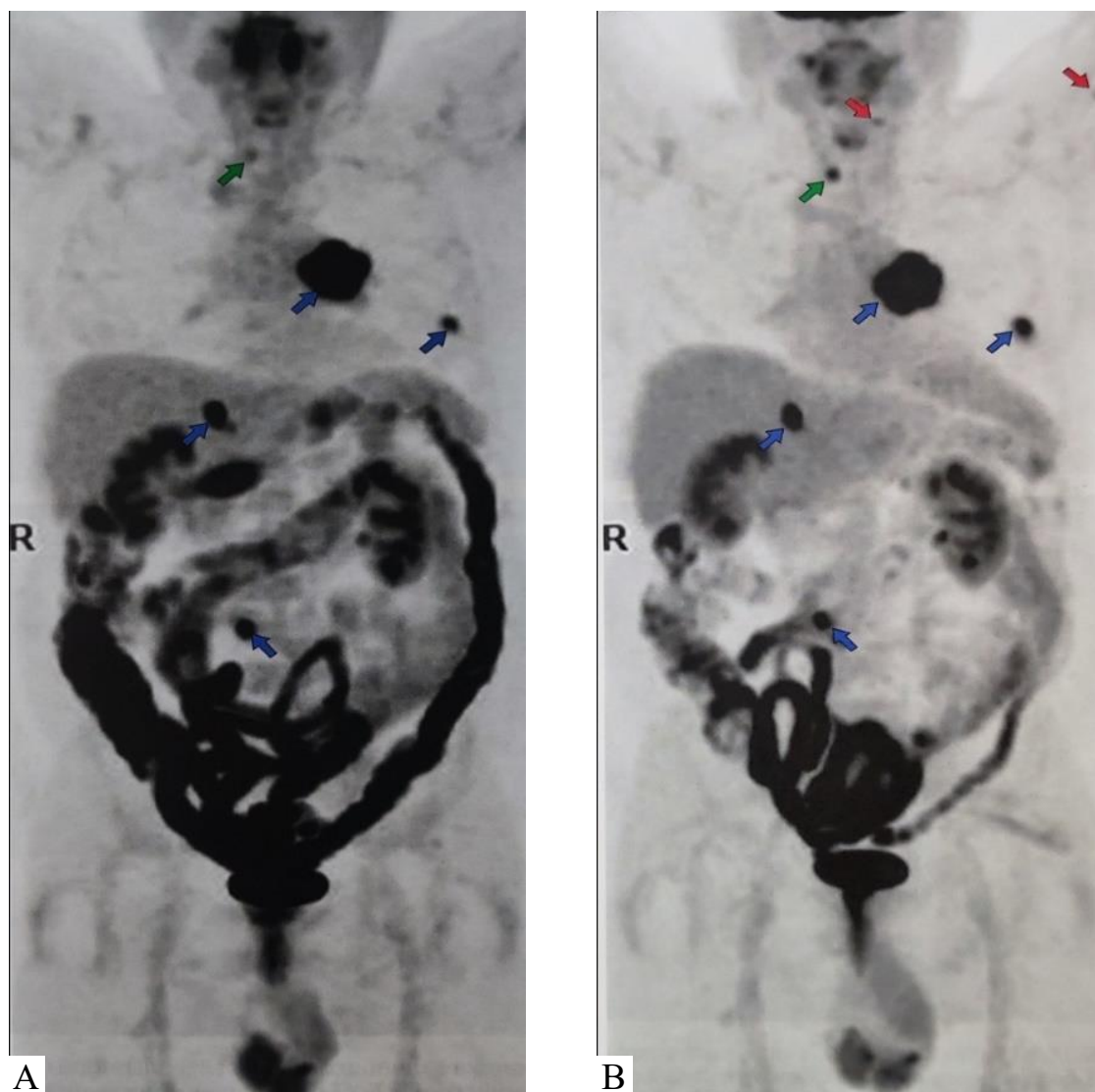


Рис.3 ПЕТ з ^{18}F -ФДГ всього тіла. Рак легень. **А** – ПЕТ-реконструкція всього тіла у фронтальній проекції до лікування: визначаються вогнища з патологічною метаболічною активністю ^{18}F -ФДГ в об'ємному утворенні кореня лівої легені, в правому наднирнику, в задньобічному відрізку VII ребра зліва і тілі хребця L_{11} ; **В** – через 2 тижні після першого курсу хіміотерапії: відмічається збільшення «метаболічних» розмірів раніше виявлених вогнищ, поява «нових» вогнищ патологічного накопичення РФП в проксимальній третині діафізу лівої плечової кістки і лівих відділів хребця C_{VII} [11].

снюється на підставі розмірів вузла і рентгенконтрастного підсилення. Чіткі контури при нативному КТ – обстеженні і невиражене накопичення контрастного препарату (менше 10 одиниць Хаунсфілда) дозволяє судити на користь доброякісних змін, але у більшості випадків однозначно оцінити природу утворень складно, тому велика вірогідність хибнонегативних і хибнопозитивних результатів. ПЕТ/КТ характеризується більш високою чутливістю (більше

95%) і специфічністю (більше 80%) у виявленні метастазів у наднирниках [9,21,48]. Деякі аденоми характеризуються високим поглинанням ^{18}F -ФДГ, у той час як метастази з некрозом, крововиливом або невеликих розмірів – низьким рівнем поглинання [32]. У дослідженні [32] демонструється, що комбінація даних ПЕТ/КТ (SUV) і аналіз КТ – гістограм дозволяє значно покращити точність діагностики і зменшити кількість хибнопозитивних результатів.

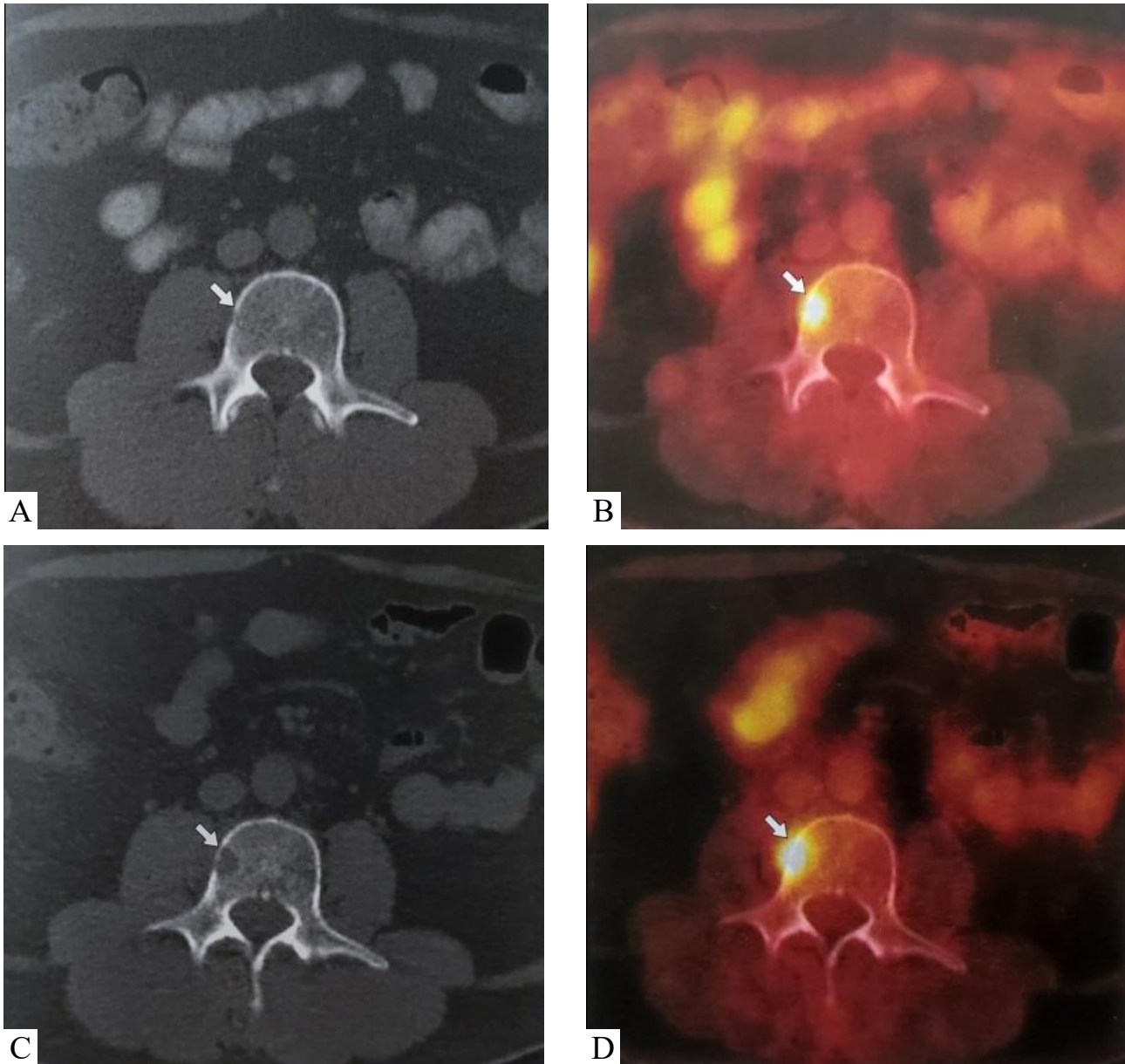


Рис.4 ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ всього тіла. Рак легень, метастаз в правих відділах хребця L_{III} . **A** – КТ в аксіальній проекції до лікування, точкова узурація кортикального шару без явних структурних змін; **B** – ПЕТ/КТ в аксіальній проекції до лікування, вогнищеве патологічне накопичення РФП; **C** – КТ в аксіальній проекції після першого курсу хіміотерапії, з'явилося вогнище літичної деструкції до 1,3 см (**стрілки**); **D** – ПЕТ/КТ в аксіальній проекції після першого курсу хіміотерапії, збільшення «метаболічних» розмірів вогнища (**стрілки**) [11].

Загалом помірно або виражене поглинання РФП при наявності утворення в наднирнику характеризується високим значенням позитивної прогностичної цінності (**Рис. 5**). Порогове значення maxSUV для диференціації доброякісних утворень від метастазів можна вважати 2,5 [6].

Пошук і виключення метастазів у печінці при НДКРЛ традиційно проводиться

ультразвуковим дослідженням і при КТ. За результатами низки робіт ПЕТ/КТ також показала свої високі діагностичні можливості в оцінці ураження печінки і у виявленні вогнищ, які не диференціюються при стандартних методах обстеження [38]. При ПЕТ/КТ – дослідженні практично всі найчастіше зустрічаються доброякісні новоутворення (кісти, гемангіоми, фокальна

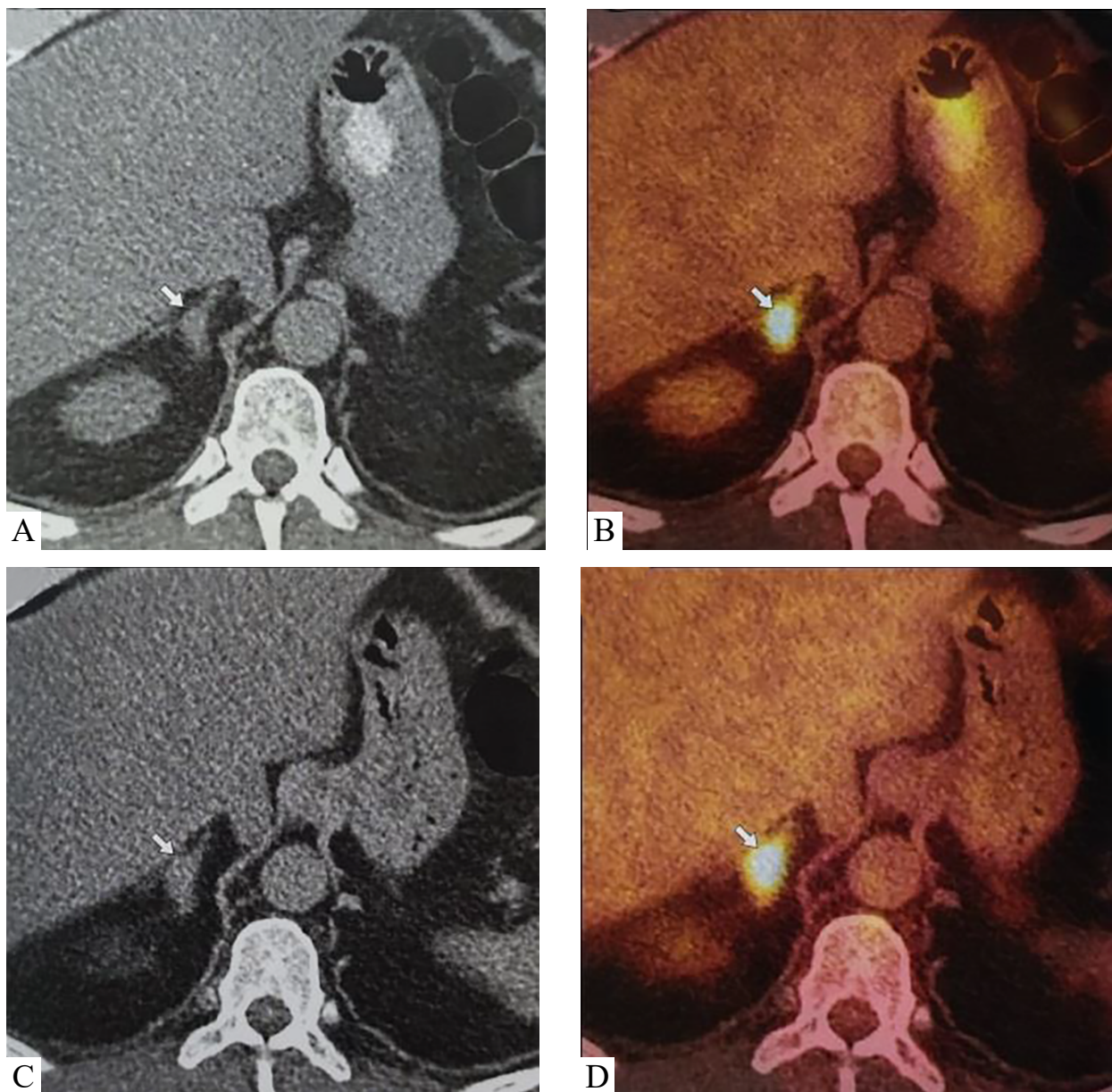


Рис.5 ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ всього тіла. Рак легень, метастаз в тілі правого наднирника. **A** – КТ в аксіальній проекції до лікування, вузлове потовщення наднирника до $1,5 \times 1,0$ см з щільністю, аналогічної тканини наднирника (стрілка); **B** – ПЕТ/КТ в аксіальній проекції до лікування, вогнище патологічне накопичення РФП в правому наднирнику (стрілка); **C** – КТ в аксіальній проекції після першого курсу хіміотерапії, збільшення вузлового утворення в правому наднирнику до $2,3 \times 1,7$ см (стрілка); **D** – ПЕТ/КТ в аксіальній проекції після першого курсу хіміотерапії, збільшення [6].

нодулярна гіперплазія) характеризуються меншим або схожим з нормальним рівнем накопичення ^{18}F -ФДГ у порівнянні з незміненою паренхімою печінки, тому будь-яке вогнище або об'ємне утворення з більшим інтенсивним накопиченням РФП, ніж паренхіма печінки, є підозрілим щодо метастазу (Рис.6) [11].

Таким чином, за даними ряду авторів, додаткові метастази, навіть після проведення всього ряду діагностичних обстежень, при ПЕТ/КТ виявляються у 5-29% пацієнтів [45]. За результатами ПЕТ/КТ стадія захворювання може бути змінена у 27 – 62% пацієнтів, а тактика лікування – у 19 – 52% пацієнтів [40]. У дослідженні [17] вплив результатів

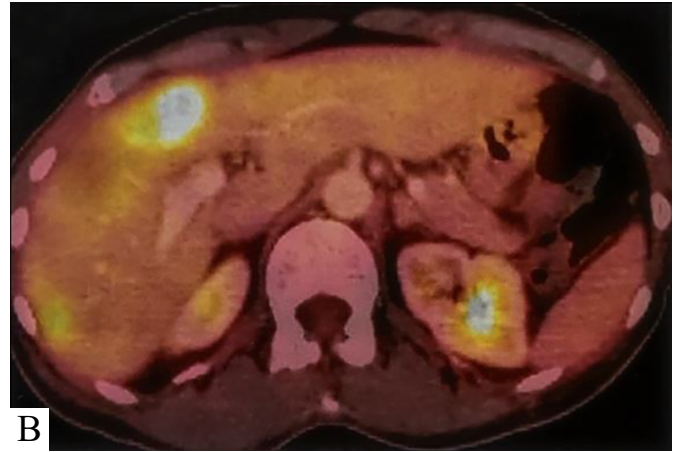
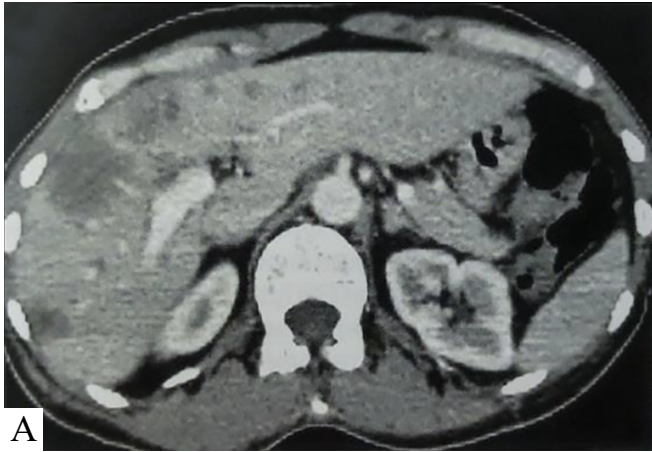


Рис.6 ПЕТ/КТ з 18F-ФДГ всього тіла. Рак легень, множинні метастази в печінці. **А** – КТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням аксіальної проекції; **В** – ПЕТ/КТ з 18F-ФДГ в аксіальній проекції. Визначаються множинні гіподенсні вогнища по КТ в печінці білобарно з помірним або інтенсивним накопиченням РФП [11].

ПЕТ/КТ на різнонаправлену зміну тактики лікування було у 54 (35%) із 153 пацієнтів із знову виявленим НДКРЛ.

Новітньою гібридною технологією сьогодні є позитронна емісійна томографія, яка суміщена з магнітно – резонансною томографією (ПЕТ/МРТ). У 2012 році було проведено дослідження порівняльних можливостей методів ПЕТ/КТ і ПЕТ/МРТ на групі пацієнтів з підозрою на НДКРЛ. Було встановлено, що метод ПЕТ/МРТ при НДКРЛ може використовуватися для стадіювання захворювання, і можливості його зіставні з такими при ПЕТ/КТ [42]. Схожі результати показали і наступні дослідження [20]: діагностична точність методів ПЕТ/МРТ і ПЕТ/КТ також виявилася порівнянною, у тому числі і в групі пацієнтів з гістологічним підтвердженням Т- і N- стадій. Крім цього, метод ПЕТ/МРТ має перевагу через менше променеве навантаження на пацієнта. Без додаткових імпульсних послідовностей для оцінки змін в головному мозку і, можливо, в печінці ПЕТ/МРТ, ПЕТ/КТ залишаються методом вибору серед гібридних технологій для стадіювання НДКРЛ [20].

ПЕТ/КТ з 18F-ФДГ у прогнозуванні лікування РЛ

Дисемінація процесу на момент постановки діагнозу є основним фактором про-

гнозу у випадку вибору хірургічної тактики лікування. При I стадії (за відсутністю метастазів) 5 – річне виживання складає 57-67%, у випадку залучення лімфатичних вузлів кореня легень (стадія II) – 47%, при ураженні іпсилатеральних медіастинальних лімфатичних вузлів (стадія IIIA) – 23%. У випадку нерезектабельності пухлини рівень виживання значно зменшується. Наявність віддалених метастазів – основний фактор нерезектабельності. При встановленні олігометастатичного процесу за даними ПЕТ/КТ з 18F-ФДГ зберігається можливість хірургічного лікування.

Відомо, що метаболічна активність первинної пухлини є індикатором біологічної агресивності пухлини, зокрема корелює з часом подвоєння її об'єму і ступеня диференціювання [53]. Таким чином, ПЕТ/КТ у динаміці дозволяє прогнозувати «поведінку» пухлини. У дослідженні [39], яке включало 162 пацієнта з НДКРЛ стадією I-IIIВ, наявністю низького рівня SUV асоціювалося з більш безрецидивним виживанням як при ранніх, так і при пізніх стадіях захворювання. У другому дослідженні, яке включало 487 пацієнтів, встановлено, що значення maxSUV є незалежним від стадії TNM прогностичним фактором [13]. У проспективному дослідженні [27] також було показано, що високе значення SUV у пухлинній тканині після лікування корелюють з гіршим прогнозом у пацієнтів з III стадією НДКРЛ.

Проведення ПЕТ/КТ через 6 місяців і більше після завершення лікування є прогностичним фактором загального виживання незалежно від часу проведення контрольного візиту. Незважаючи на те що ПЕТ/КТ не є методом вибору, що включений до рекомендацій NCCN і ESMO для моніторингу хворих, вже проведені дослідження на достатньо великій групі пацієнтів, що доводять високу діагностичну цінність метода: чутливість – 98%, специфічність – 82%. У дослідженні, що включало 261 хворого, у 43,7% спостережень були виявлені метастази, у 15,3% спостережень було виключено прогресування, попри клінічні симптоми [3]. Схожі результати були отримані за даними дослідження [28]: у 44% пацієнтів було виявлено безсимптомне прогресування захворювання, у 24% виключений рецидив і у 28% пацієнтів змінена тактика лікування.

Зараз розробляються нові радіоліганди в спробі розширити корисність ПЕТ-візуалізації шляхом підвищення точності діагностики злоякісності та прогнозування відповіді на специфічну терапію раку [46]. Наприклад, було продемонстровано, що ¹¹C-метіонін є більш специфічним і чутливим, ніж ¹⁸F-ФДГ, у диференціації доброякісних і злоякісних торакальних вузлів. Вважається, що інший ліганд, ¹⁸F-фтортимідин, який є маркером клітинної проліферації, навіть більш чутливий, ніж ¹⁸F-ФДГ, для оцінки відповіді на лікування. Інші ліганди розробляються для вивчення інших специфічних аспектів біології пухлини, наприклад аналізу експресії рецептора епідермального фактора росту (Epidermal growth factor receptor - EGFR), який, як сподіваються, дасть уявлення про поведінку пухлини та чутливість до конкретних хіміотерапевтичних агентів, що полегшить індивідуальні лікувальні режими [18,25,36]. Його використання з іншими методами візуалізації, такими як МРТ, також розробляється.

Висновок

ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ має значні переваги у порівнянні з стандартними методами про-

меневої діагностики на всіх етапах ведення хворих НДКРЛ, дозволяє найбільш точно визначити стадію захворювання і підібрати оптимальний алгоритм лікування, а також більш точно і в більш ранні терміни оцінити ефективність проведеної терапії. ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ підвищує якість стадіювання НДКРЛ, володіючи більш високими показниками чутливості, специфічності і відповідно діагностичною точністю у порівнянні з КТ при виявленні віддалених метастазів. В оцінці змін у лімфатичних вузлах ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ також перевершує інші неінвазивні методи обстеження.

Подальше вдосконалення методу ПЕТ/КТ, застосування нових РФП дозволить покращити якість первинної діагностики і оцінки розповсюдженості захворювання. Використання нових технологій буде сприяти індивідуалізації тактики лікування хворих і підвищення якості оцінки ефективності терапії за рахунок мультипараметричного аналізу змін у пухлинній тканині.

Література

1. «Рак в Україні, 2020-2021». Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. (2022) Бюлетень Національного канцер-реєстру № 23. Київ. 50-51 с.
2. Ambrosini V., Nicolini S., Caroli P. et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (5): 988-1001. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.020. PMID: 21458181.
3. Antoniou A.J., Marcus C., Tahari A. K. et al. Follow-up or Surveillance (18)F-FDG PET/CT and Survival Outcome in Lung Cancer Patients. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (7): 1062-1068. DOI:10.2967/jnumed.113.136770. PMID: 24777290.
4. Bakheet S.M., Saleem M., Powe J. et al. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin. Nucl. Med.* 2000; 25 (4): 273-278. DOI: 10.1097/00003072-200004000-00007. PMID: 10750966.
5. Bille A., Pelosi E., Skanjeti A. et al. Pre-operative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomogra-

phy and computed tomography. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 36 (3): 440-445. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.04.003. PMID: 19464906.

6. Boland G. W., Dwamena B. A., Jagtiani Sangwaiya M. et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011; 259 (1): 117-126. DOI: 10.1148/radiol.11100569. PMID: 21330566.

7. Bradley J., Bae K., Choi N et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82 (1): 435-441. e1. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.033. PMID: 21075551.

8. Carr L.L., Finigan J.H., Kern J.A. Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Med. Clin. N. Am.* 2011; 95 (6): 1041-1054. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.08.001. PMID: 22032426.

9. Cho A.R., Lim I., Na I.I. et al. Evaluation of Adrenal Masses in Lung Cancer Patients Using F-18 FDG PET/CT. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 45 (1): 52-58. DOI: 10.1007/s13139-010-0064-6. PMID: 24899978.

10. Darling G.E., Maziak D.E., Incullet R.I. et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6 (8): 1367-1372. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318220c912. PMID: 21587082.

11. de Guevara Hernandez DL. The role of PET/CT imaging in lung cancer. *J. Cancer Ther.* 2015; 6 (8): 690-700. DOI: 10.4236/jct.2015.68076.

12. De Wever W., Ceyskens S., Mortelmans L., Stroobants S., Marchal G., Bogaert J. et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur. Radiol.* 2007; 17 (1): 23-32. DOI: 10.1007/s00330-006-0284-4. PMID: 16683115.

13. Downey R.J., Akhurst T., Gonen M. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical

but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133 (6): 1419-1427. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.041. PMID: 17532932.

14. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (1): 39-51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009. PMID: 26762738.

15. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4(6): 671-673. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31819e7814. PMID: 19461399.

16. Gould M.K., Kuschner W.G., Rydzak C.E. et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (11): 879-892. DOI: 10.7326/0003-4819-139-11-200311180-00013. PMID: 14644890.

17. Hicks R.J., Kalff V., MacManus M.P. et al. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2001; 42 (11): 1596-1604. PMID: 11696627.

18. Hochegger B., Alves GRT, Irion K.L., et al. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *J. Bras. Pneumol.* 2015; (41): 264-74. DOI: 10.1590/S1806-37132015000004479.

19. Hsia T.C., Shen Y.Y., Yen R.F. et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma.* 2002; 49 (4): 267-271. PMID: 12382027.

20. Huellner M.W., de Galiza Barbosa F., Husmann L. et al. TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison of PET/MR and PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2016; 57 (1): 21-26. DOI: 10.2967/jnumed.115.162040. PMID: 26471696.

21. Jana S., Zhang T., Milstein D. M. et al. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006; 33 (1): 29-35. DOI: 10.1007/s00259-005-1915-8. PMID: 16193311.

22. Jeon T.Y., Lee K.S., Yi C. A. et al. Incremental value of PET/CT Over CT for mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer: Comparison between patients with and without idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (2): 370-376. DOI: 10.2214/AJR.09.3772. PMID: 20651192.
23. Kim D.H., Son S.H., Kim C.Y. et al. Prediction for recurrence using F-18 FDG PET/CT in pathologic N0 lung adenocarcinoma after curative surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(2): 589-596. DOI: 10.1245/s10434-013-3270-5. PMID: 24046125.
24. Ladron de Guevara H.D., Furnaro L. F., Yevenes A.S. et al. Rendimiento del Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) en etapificacion de cancer pulmonar [Positron emission tomography/computed tomography for lung cancer staging]. *Rev. Med. Chil.* 2015; 143 (1): 22-29. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872015000100003. PMID: 25860265.
25. Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: A way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? *BMC Health. Serv. Res.* 2010;10:283. 10.1186/1472-6963-10-283.
26. Liu B.J., Dong J.C., Xu C.Q. et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for lymph node staging in non-small-cell lung cancers. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009; 122 (15): 1749-1754. PMID: 19781319.
27. Machtay M., Duan F., Siegel B.A. et al. Prediction of survival by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (30): 3823-3830. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.5947. PMID: 24043740.
28. Marcus C., Marashdeh W., Ahn S.J. et al. 18F-FDG PET/CT and Colorectal Cancer: Value of Fourth and Subsequent Posttherapy Follow-up Scans for Patient Management. *J. Nucl. Med.* 2015; 56 (7): 989-994. DOI: 10.2967/jnumed.115.156240. PMID: 25952738.
29. Metin M., Citak N., Sayar A. et al. The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures? *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6 (10): 1713-1719. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318225914e. PMID: 21716145.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-small cell lung cancer. Version 8.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- Pauls S., Buck A.K., Hohl K. et al. Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin.* 2007; 46 (1): 9-14; quiz N1-2. PMID: 17299649.
- Perri M., Erba P., Volterrani D. et al. Adrenal masses in patients with cancer: PET/CT characterization with combined CT histogram and standardized uptake value PET analysis. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197 (1): 209-216. DOI: 10.2214/AJR.10.5342. PMID: 21701032.
- Pozo-Rodriguez F., Martin de Nicolas J.L., Sanchez-Nistal M.A. et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (33): 8348-8356. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.6361. PMID: 16219937.
30. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J. Et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2 (7):593-602. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31807a2f81. PMID: 17607114.
31. Rami-Porta R., Bolejack V., Giroux D.J. et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (11): 1618-1624. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000334. PMID: 25436796.
32. Revel M.P., Carette M.F., Torrent M., et al. Diagnosis and standardized report for non-small cell lung cancer. *Diagn. Interv. Imaging.* 2014; (95): 727-38. 10.1016/j.diii.2014.06.007.

33. Rodriguez E., Lilenbaum R.C. Small cell lung cancer: past, present, and future. *Curr. Oncol. Rep.* 2010; (12): 327–34.
34. Sahiner I., Vural G. U. Positron emission tomography/computerized tomography in lung cancer. *Quant Imaging Me. Surg.* 2014; 4 (3): 195-206. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.03.05. PMID: 24914421.
35. Sasaki R., Komaki R., Macapinlac H. et al. [18F] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (6): 1136-1143. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.129. PMID: 15718309.
36. Schmucking M., Baum R.P., Griesinger F. et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning. *Recent. Results Cancer Res.* 2003; 162: 195-202. DOI: 10.1007/978-3-642-59349-9_19. PMID: 12790335.
37. Schrevels L., Lorent N., Doods C., Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2004; 9 (6): 633-643. DOI: 10.1634/theoncologist. 9-6-633. PMID: 15561807.
38. Schwenzer N.F., Schraml C., Muller M. et al. Pulmonary lesion assessment: comparison of whole-body hybrid MR/PET and PET/CT imaging- -pilot study. *Radiology.* 2012; 264 (2): 551-558. DOI: 10.1148/radiol.12111942. PMID: 22653189.
39. Shim S.S., Lee K.S., Kim B.T. et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005; 236 (3): 1011-1019. DOI: 10.1148/radiol.2363041310. PMID: 16014441.
40. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A. et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5, Suppl.): e211S-e250S. DOI: 10.1378/chest.12-2355. PMID: 23649440.
41. Stroobants S.G., D'Hoore I., Doods C. et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer.* 2003; 4 (4): 242-247. DOI: 10.3816/clc.2003.n.005. PMID: 14624714.
42. Szyszko T.A., Yip C., Szlosarek P., et al. The role of new PET tracers for lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 94: 7-14. 10.1016/j.lungcan.2016.01.010.
43. Travis W.D., Asamura H., Bankier A.A. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (8): 1204-1223. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.03.025. PMID: 27107787.
44. Truong M.T., Viswanathan C., Erasmus J.J. Positron emission tomography/computed tomography in lung cancer staging, prognosis, and assessment of therapeutic response. *J. Thorac. Imaging.* 2011; 26 (2): 132-146. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3182128704. PMID: 215508735.
45. Verschakelen J. A., De Wever W., Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (4): 248-255. DOI: 10.1097/01.mcp.0000129677.60111.72. PMID: 15220747.
46. Wu Y., Li P., Zhang H. et al. Diagnostic value of fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int. J. Cancer.* 2013; 132 (2): E37-E47. DOI: 10.1002/ijc.27779. PMID: 22890912.
47. Yap C.S., Czernin J., Fishbein M.C. et al. Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest.* 2006; 129 (2): 393-401. DOI: 10.1378/chest.129.2.393. PMID: 16478857.
48. Yang W.F., Tan G.Z., Fu Z., Yu J.M. [Evaluation of the diagnostic value of (18) F-FDG PET-CT and enhanced CT for staging of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2009; 31 (12): 925-928. Chinese. PMID: 20193335.
49. Yamamoto Y., Nishiyama Y., Ishikawa S. et al. Correlation of 18F-FLT and 18F-FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007; 34 (10): 1610-1616. DOI: 10.1007/s00259-007-0449-7. PMID: 17530250.

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

*П.О. Король, М.О. Івах,
О.В. Щербіна*

У цій клінічній лекції демонструється поточна та майбутня роль ПЕТ/КТ з 18-F ФДГ у діагностиці НДКРЛ (корисність/обмеження) та прогнозування лікування РЛ.

ПЕТ-КТ поєднує метаболічні та морфологічні дані, що дає змогу запропонувати кращі можливості діагностики злоякісних легневих вузликів у порівнянні зі звичайною КТ. Інтегрована ПЕТ-КТ поєднує в собі переваги ПЕТ і КТ, мінімізуючи їх обмеження в діагностиці, стадії та лікуванні НДКРЛ. ПЕТ-КТ пропонує кращу оцінку ураження лімфатичних вузлів і наявності локального або віддаленого метастатичного захворювання, ніж це можна зробити за допомогою лише традиційної візуалізації, і часто використовується для інтерпретації сумнівних уражень, виявлених за допомогою таких методів візуалізації.

Ключові слова: позитронно-емісійна комп'ютерна томографія, недрібноклітинний рак легень, визначення стадії, прогнозування лікування.

THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*P.O. Korol, M.O. Ivakh,
O.V. Shcherbina*

This clinical lecture demonstrates the current and future role of 18-F FDG PET/CT in the diagnosis of NSCLC (non-small cell lung cancer) (usefulness/limitations) and prognosis in lung cancer treatment.

PET-CT combines metabolic and morphological data, which makes it possible to offer better possibilities for diagnosing malignant pulmonary nodules compared to conventional CT. Integrated PET-CT combines the advantages of PET and CT, minimizing their limitations in the diagnosis, staging and treatment of NSCLC. PET-CT offers a better assessment of lymph node involvement and the presence of local or distant metastatic disease than can be done with conventional imaging alone, and is often used to interpret suspicious lesions detected by such imaging techniques.

Key words: positron emission computed tomography, non-small cell lung cancer, staging, treatment prediction.

Трансректальна поліфокальна біопсія під мультипараметричною ультразвуковою навігацією та ехоконтрастуванням у діагностиці раку передміхурової залози

О. І. Мухомор

Клінічна лікарня «Феофанія»

Рак передміхурової залози (ПЗ) - найпоширеніша солідна злоякісна пухлина у чоловіків у всьому світі з різноманітними клінічними проявами. Рак ПЗ має різні типи гістопатологічної та молекулярної гетерогенності. Теоретично одне й те саме захворювання відрізняється клінічно, починаючи від млявого - незначного раку, що вимагає активного спостереження, - до дуже агресивного зі швидким метастазуванням і летальним кінцем [7]. Це сприяє відсутності ідеального стандартизованого діагностичного процесу [1].

До 2020 р. основним протоколом діагностики було визначення рівня сироваткового простатспецифічного антигену (ПСА), пальцове ректальне дослідження (ПРД) з наступною 12-точковою біопсією ПЗ під навігацією трансректальної ультразвуковою обстеження (ТРУЗО) [1-9]. Ізольоване підвищення рівня ПСА може бути єдиною причиною виконання. Однак це призводило до гіпердіагностики та гіперлікування клінічно незначимого захворювання (40-65% виконаних біопсій були надмірними) [1-5]. Багато пацієнтів без злоякісних новоутворень або з індолентним раком ПЗ піддавалися непотрібним побічним ефектам біопсії (кровотеча, біль, дизурія або інфекція). Крім того, відомо, що біопсія залишає недіагностованими 30% клінічно значущого раку ПЗ [1].

Сьогочасні дослідження в галузі візуалізації вогнищ раку ПЗ зосереджені на 2 напрямках: магнітно-резонансна томографія (МРТ) та трансректальне ультразвукове обстеження (ТРУЗО). У Рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) щодо

раку ПЗ 2021 [2] перед виконанням первинної або повторної біопсії рекомендується проведення мультипараметричної МРТ (мпМРТ). Однак МРТ дорожчий і менш доступний метод порівняно з ТРУЗО. Крім того, описано високу залежність результатів від досвіду фахівців, які аналізують дані мпМРТ.

Певні обґрунтовані надії пов'язані із застосуванням варіанта УЗО – УЗО з контрастуванням. Починаючи з 2008 р., у багатьох країнах експоненційно підвищується інтерес до клінічного застосування ехоконтрастних препаратів, також швидко відкриваються нові сфери досліджень [3-6]. В цей час майже всі органи та системи можуть бути обстежені методами контрастної ехографії.

Основні переваги ехографії з контрастуванням [3-5,9]: висока точність диференціювання м'яких тканин у порівнянні з рутинним УЗО; простота контрастування; виключення інвазивної катетеризації, анестезії та седації; відсутність променевого навантаження; економічність дослідження; мінімізація обсягів ехоконтрасту (частіше 0,5-1 мл, максимально до 5 мл); дози внутрішньовенних контрастів складають мікрограми, що значно менше порівняно з міліграмами для інших технологій візуалізації (наприклад, контрастування МРТ); портативність та мобільність у використанні (можливість використання у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, що практично неможливо для МРТ, ОФЕКТ, КТ або ПЕТ); можливість обстеження хворих із великою масою; можливість оцінки у реальному часі системного, органного та тканин-

ного кровотоку; зменшення варіабельності інтерпретації результатів; підвищення інформативності та ефективності діагностики.

Для контрастної ехографії використовується ехоконтрастний діагностичний препарат Соновью (SonoVue), діюча речовина – гексафториду сірки, інертний нетоксичний газ, що погано розчиняється у водних розчинах. Препарат ліцензований у Європі (Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) у 2001 р.) та Азії [2,5].

Допоміжні речовини: макрогол 4000 – 24.56 мг, дистеароїлфосфатидихолін – 0.19 мг, дипальмітоїлфосфатидилгліцерол натрію – 0.19 мг, пальмітинова кислота – 0.04 мг.

Додавання розчину для ін'єкцій натрію хлориду 9 мг/мл (0.9%) до ліофілізованого порошку з подальшим енергійним струшуванням призводить до утворення мікробульбашок гексафториду сірки з фосфоліпідною оболонкою. Мікропузирки мають середній діаметр близько 2.5 мкм. 1 мл препарату містить 8 мкл мікробульбашок.

Принцип резонуючої дії ехоконтрастного препарату ґрунтується на наступних акустичних ефектах: посилення відбитого ехосигналу; зменшення згасання ехосигналу; швидкість поширення акустичного ефекту; циркуляцію ЕКП в судинній системі або їх вибіркове захоплення певними тканинами [5].

Мікропухирці взаємодіють з ультразвуковим сигналом подвійним чином: енергія ультразвукового випромінювання руйнує мікропухирці; при високочастотному ультразвуковому випромінюванні мікробульбашки резонують і лопаються. Кордон розділу фаз між бульбашкою гексафториду сірки та водним середовищем діє як дзеркало для ультразвукових променів; таким чином, підвищується ехогенність крові та збільшується контрастність між кров'ю та оточуючими тканинами. Інтенсивність сигналу, що відбивається, залежить від концентрації мікробульбашок і частоти ультразвукових променів. У рекомендованих дозах препарат викликає чітке збільшення інтенсивності сигналу протягом від 3 до 8 хв для отримання доплерівського зображення великих та дрібних судин.

З використанням традиційної технології УЗО вдається досягти посилення ультразву-

вукового сигналу приблизно 30 дБ [5,6], що відповідає 1000-кратному посиленню. Ультразвуковий апарат дозволяє виявити цей особливий ехосигнал від мікробульбашок, незважаючи на суттєве зниження його інтенсивності (у порівнянні зі звичайним ультразвуком), і відрізнити його від лінійного сигналу тканин. Це дозволяє ефективно розділяти сигнал від контрастної речовини та сигнал від тканин.

Фармакокінетика. Загальна кількість сірки гексафториду, що міститься в клінічній дозі, надзвичайно низька (2 мл мікробульбашок міститься 16 мкл газу). Сірки гексафторид розчиняється в крові і потім виділяється з повітрям, що видихається [5].

Середній період напіввиведення становить 12 хвилин (від 2 до 33 хвилин). Більше 80% введеної сірки гексафториду виділяється з повітрям, що видихається, протягом 2 хвилин після ін'єкції і майже 100% - протягом 15 хвилин.

Протипоказання для застосування: гіперчутливість до компонентів препарату; гострий коронарний синдром; клінічно нестабільна ІХС, включаючи інфаркт міокарда, типову стенокардію спокою в останні 7 днів, значне погіршення перебігу захворювання серця в останні 7 днів, нещодавню операцію на вінцевих артеріях або інші фактори, що передбачають клінічну нестабільність (наприклад, недавнє погіршення показників ЕКГ, їх лабораторні); гостра серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA або тяжка аритмія; тяжка форма легеневої гіпертензії (легеневий артеріальний тиск вище 90 мм рт. ст.); неконтрольована артеріальна гіпертензія та респіраторний дистрес-синдром дорослих; пацієнти, які перебувають на штучній вентиляції легень; гострий період неврологічних захворювань; вагітність або період грудного вигодовування; дитячий вік віком до 18 років [2,5].

Побічна дія. Небажані реакції, пов'язані із застосуванням Соновью, загалом були легкі, короточасні і проходили спонтанно без будь-яких небажаних наслідків. У ході 58 клінічних випробувань, у яких брали участь 4653 дорослих пацієнта, повідомлялося про головні болі (2.3%), обмежені шкірні реакції

в місці ін'єкції, включаючи синці, відчуття печіння, парестезії (1.7%) та локальні хворобливі відчуття (1.4%). Були зареєстровані зміни ЕКГ, артеріального тиску та деяких лабораторних параметрів, але їх не можна вважати клінічно значущими.

Частота серйозних анафілактоїдних реакцій значно нижча, ніж у йодовмісних контрастних препаратів (0,014%). У ультразвукових контрастних препаратів відсутня нефротоксичність і вони не протипоказані при нирковій недостатності або обструкції [3].

Тимчасові та просторові характеристики контрастування паренхіми дозволяють отримати повну характеристику осередкових уражень ПЗ. Найважливішими критеріями оцінки є: вираженість васкуляризації (гіпер-, ізо-або гіпоехогенне утворення порівняно з нормальною паренхімою); судинна архітекtonіка (тобто тип сходинки чи колеса, тип кошика, периферійно-вузловий тип); динаміка в часі (швидка/повільна, рання/пізня).

Клінічне спостереження. Хворий Х., 74 роки. Рівень ПСА – 10 нг/мл (фізіологічні та процедурні фактори, що впливають на рівень ПСА, були відсутні). Високий рівень ПСА

сироватки крові дає підстави запідозрити наявність раку ПЗ. Зазначимо вікові значення верхнього рівня загального ПСА у сироватці крові: 40-49 років - 2,5 нг/мл; 50-59 років - 3,5 нг/мл; 60-69 років - 4,5 нг/мл; понад 70 років - 6,5 нг/мл. Значення ПСА вище вказаних значень до 10 нг/мл прийнято позначати «сірою зоною», коли важко визначити показання до проведення біопсії ПЗ. Значення ПСА вище 10 нг/мл є основою проведення біопсії ПЗ. Хворому була виконана трансректальна поліфокальна біопсія ПЗ під мультипараметричною (мп) ультразвуковою навігацією та ехоконтрастуванням Соновью (рис. 1 - 5).

Патогістологічний висновок: ацинарна аденокарцинома (Gleason Score 3 + 4 = 7) лівої частки ПЗ без лімфоваскулярної та периневральної інвазії (рис. 1-6).

На закінчення відзначимо найактуальніше на тему нашої публікації. Точність діагностики доброякісної гіперплазії ПЗ за допомогою УЗО з ехоконтрастуванням склала 95,6%, а чутливість та специфічність – 95,0% та 96,7% відповідно [4].

Саме на основі аналізу результатів УЗО з ехоконтрастуванням створено спосіб про-



Рис. 1. Якісна еластографія.



Рис. 2. Кольорова доплерографія. Аксіальне зображення.

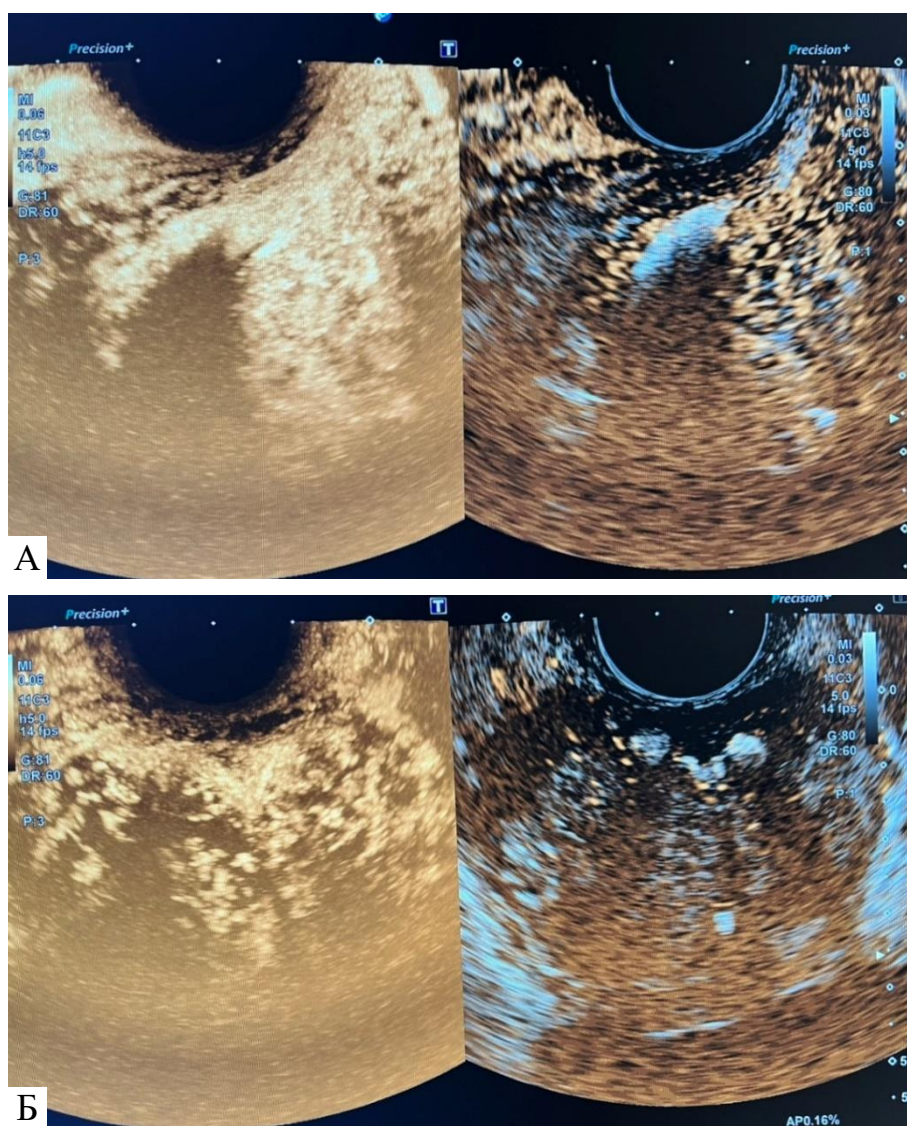


Рис. 3. Ехоконтрастування: зліва з використанням програми для контрастів; справа – В-режим; А-сагітальне зображення; Б – фронтальне зображення.



Рис. 4. Кольорова доплерографія. Сагітальне зображення.

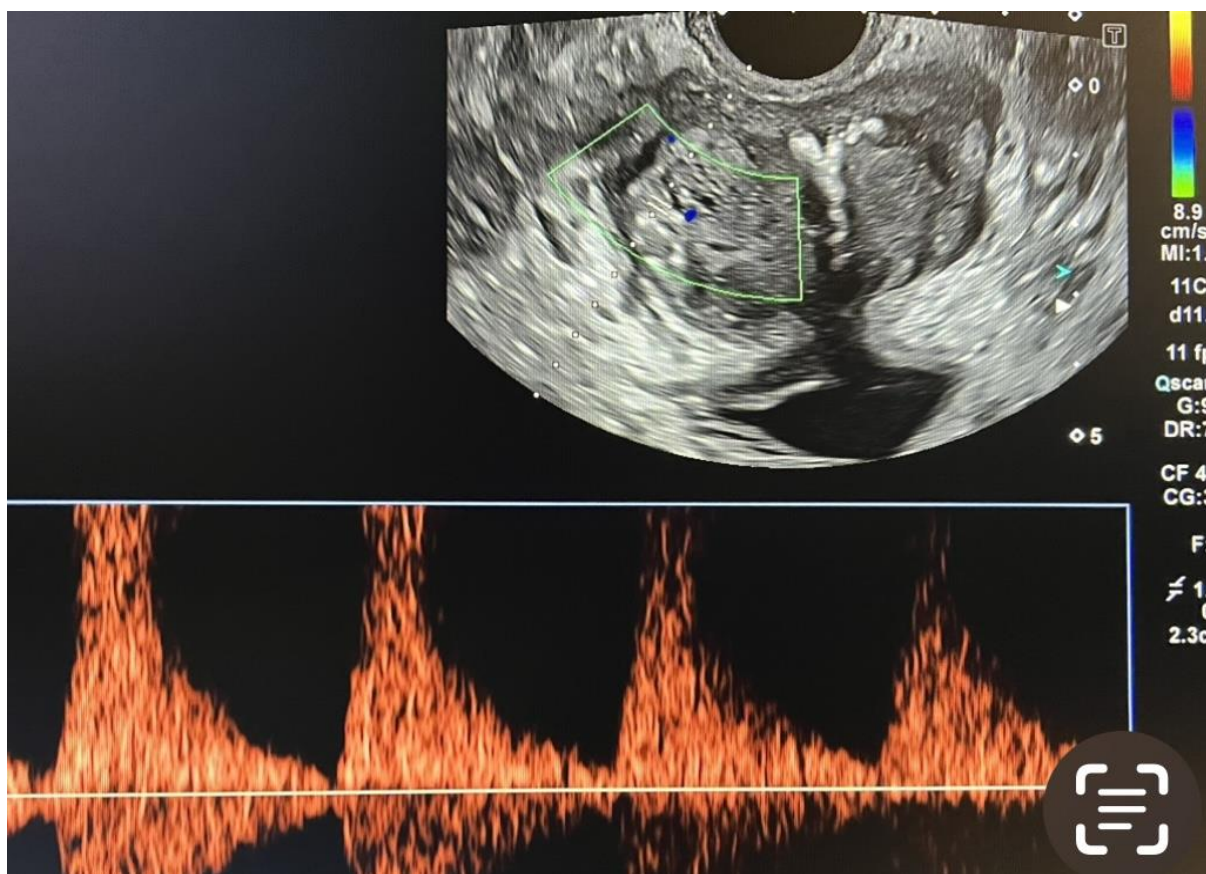


Рис. 5. Кольорова та імпульсна доплерографія.

гнозування часу розвитку кастраційно-резистентного раку ПЗ у процесі тривалої андрогенної депривації [9].

У дослідженні [8] визначено чутливість та специфічність протоколів діагностики раку ПЗ на основі мультипараметричного УЗО з ехоконтрастуванням, мпМРТ + ТРУЗО (фьюжен), мпМРТ + мпУЗО: 83,81 % та 63,92 %, 80,95 % та 62,89 %, 71,43% та 82,47% відповідно. Зазначимо, що протокол мпМРТ (3,0 Тл) представляв Т2-зважену візуалізацію високої роздільної здатності, дифузійно-зважену МРТ та МРТ з динамічним контрастним посиленням.

В останніх Рекомендаціях Європейської федерації асоціацій ультразвукової діагностики в медицині та біології (EFSUMB) щодо позапечінкового застосування ультразвукових контрастних препаратів [3] зазначено, що на цей час ТРУЗО ПЗ з ехоконтрастним посиленням поки не може бути рекомендовано для рутинного клінічного використання і є областю активного наукового пошуку.

Література

- Gurwin A, Kowalczyk K, Knecht-Gurwin K, Stelmach P, Nowak Ł, Krajewski W, Szydelko T, Małkiewicz B. Alternatives for MRI in Prostate Cancer Diagnostics-Review of Current Ultrasound-Based Techniques. *Cancers* (Basel). 2022 Apr 7;14(8):1859. doi: 10.3390/cancers14081859. PMID: 35454767; PMCID: PMC9028694.
- Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E., Van den Broeck T., Cumberbatch M.G., De Santis M., Fanti S., Fossati N., Gandaglia G., Gillissen S., Grivas N., Grummet J., Henry A.M., van der Kwast T.H., Lam T.B., Lardas M., Liew M., Mason M.D., Moris L., Oprea-Lager D.E., van der Poel H.G., Rouviere O., Schoots I.G., Tilki D., Wiegel T., Willemsse P.M., Cornford P. EAUEANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur. Urol.* 2021; 79 (2): 243–262
- Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F., Gilja O.H., Saftoiu A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D.A., Cosgrove D., Deganello A., D’Onofrio M., Dru-di F.M., Freeman S., Harvey C., Jenssen C., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Meloni M.F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H.P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med.* 2018; 39 (2): e2–e44. <https://doi.org/10.1055/a-0586-1107>
- Shi J, Yin X, Xu R, Wang Y, Jin L, Gao W. Clinical application of contrast enhanced ultrasound to diagnose benign prostatic hyperplasia. *Diagn Pathol.* 2014 Jul 1;9:133. doi: 10.1186/1746-1596-9-133. Retraction in: *Diagn Pathol.* 2015; 10: 10. PMID: 24986664; PMCID: PMC4108000.
- Tarighatnia, A., et al., 2022. Recent trends of contrast agents in ultrasound imaging: a review of the classifications and applications. *Materials advances*, 3 (9), 3726–3741. DOI: 10.1039/D1MA00969A
- Trabulsi EJ, Calio BP, Kamel SI, Gommella LG, Forsberg F, McCue P, Halpern EJ. Prostate Contrast Enhanced Transrectal Ultrasound Evaluation of the Prostate With Whole-Mount Prostatectomy Correlation. *Urology.* 2019 Nov;133:187-191. doi: 10.1016/j.urol.2019.07.026. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31377256.
- Van Poppel H, Albrecht T, Basu P, Hogenhout R, Collen S, Roobol M. Serum PSA-based early detection of prostate cancer in Europe and globally: past, present and future. *Nat Rev Urol.* 2022 Sep;19(9):562-572. doi: 10.1038/s41585-022-00638-6. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35974245.
- Zhang X, Hong H, Liang D. The combined value of mpUS and mpMRI-TRUS fusion for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Cancer Imaging.* 2022 Oct 18;22(1):60. doi: 10.1186/s40644-022-00498-8. PMID: 36258247; PMCID: PMC9580162.
- Zhao YX, Yao GL, Sun J, Wang XL, Wang Y, Cai QQ, Kang HL, Gu LP, Yu JS, Li WM, Zhang B, Wang J, Mei JJ, Jiang Y. Nomogram Incorporating Contrast-Enhanced Ultrasonography Predicting Time to the Development of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights*

Oncol. 2021 Oct 8;15: 11795549211049750.
doi: 10.1177/11795549211049750. PMID:
34646064; PMCID: PMC8504687.

**ТРАНСРЕКТАЛЬНА
ПОЛІФОКАЛЬНА БІОПСІЯ
ПІД МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОЮ
УЛЬТРАЗВУКОВОЮ НАВІГАЦІЄЮ
ТА ЕХОКОНТРАСТУВАННЯМ
У ДІАГНОСТИЦІ РАКУ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

О. І. Мухомор

Основним протоколом діагностики раку передміхурової залози (ПЗ) є визначення рівня сироваткового простатспецифічного антигену (ПСА), пальцеве ректальне дослідження з наступною 12-точковою біопсією ПЗ під навігацією трансректальної ультрасонографії. Ізольоване підвищення рівня ПСА може бути єдиною причиною виконання. Однак це призводило до гіпердіагностики та гіперлікування клінічно незначимого захворювання (40-65% виконаних біопсій були надмірними). Клінічне спостереження. Хворий, 74 роки. Рівень ПСА – 10 нг/мл (фізіологічні та процедурні фактори, що впливають на рівень ПСА, були відсутні). Високий рівень ПСА дає підстави запідозрити наявність раку ПЗ. Зазначимо вікові значення верхнього рівня загального ПСА у сироватці крові: 50-59 років - 3,5 нг/мл; 60-69 років - 4,5 нг/мл; понад 70 років - 6,5 нг/мл. Значення ПСА вище 10 нг/мл є основою для проведення біопсії ПЗ. Хворому була виконана трансректальна поліфокальна біопсія ПЗ під мультипараметричною ультразвуковою навігацією та ехоконтрастуванням Соновью. Патогістологічний висновок: ацинарна аденокарцинома (Gleason Score 3 + 4 = 7) лівої частки ПЗ без лімфоваскулярної та периневральної інвазії.

Ключові слова: рак передміхурової залози, трансректальна поліфокальна біопсія, ультразвукова навігація, ехоконтрастування.

**TRANSRECTAL POLYFOCAL BIOPSY
UNDER MULTIPARAMETRIC
ULTRASOUND NAVIGATION AND
ECHOCONTRAST IN THE DIAGNOSIS
OF PROSTATE CANCER**

A.I. Mukhomor

The main protocol for the diagnosis of prostate cancer (PC) is the determination of the level of serum prostate-specific antigen (PSA), a digital rectal examination followed by a 12-point biopsy of the PC under the guidance of transrectal ultrasonography. An isolated increase in PSA level may be the only reason for performance. However, this led to overdiagnosis and overtreatment of a clinically insignificant disease (40-65% of performed biopsies were excessive). Clinical observation. Patient, 74 years old. PSA level – 10 ng/ml (physiological and procedural factors affecting PSA level were absent). A high level of PSA gives reason to suspect the presence of pancreatic cancer. Let's note the age values of the upper level of total PSA in blood serum: 50-59 years - 3.5 ng/ml; 60-69 years old - 4.5 ng/ml; over 70 years - 6.5 ng/ml. A PSA value above 10 ng/ml is the basis for performing a biopsy of the PZ. The patient underwent a transrectal polyfocal biopsy of the prostate gland under multiparametric ultrasound guidance and Sonoview echocontrast. Pathohistological conclusion: acinar adenocarcinoma (Gleason Score 3 + 4 = 7) of the left lobe without lymphovascular and perineural invasion.

Key words: prostate cancer, transrectal polyfocal biopsy, ultrasound navigation, echocontrast.

Інформація для авторів

Статус журналу і його індексування в різних вітчизняних і зарубіжних базах даних висувають особливі вимоги до якості публікованих досліджень.

Вимоги до оформлення рукописів, перш за все, обумовлені прагненням слідувати загальносвітовим тенденціям розвитку доказової медицини і відповідати міжнародним стандартам якості наукових видань.

Вимоги до оформлення рукописів для публікації відповідають міжнародному консенсусу («Рекомендації по проведенню, опису, редагуванню і публікації результатів наукової роботи в медичних журналах» International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE; <http://www.icmje.org/recommendations/translations/russian2016.pdf>).

Мотивація автора(ів). Прочитайте колонку головного редактора (№3, 2019 нашого журналу). Задайте собі 5 питань. У чому мені допоможе досвід написання статті? Що мені дасть публікація? Як це відіб'ється на моєму професійному становищі? Кому ще, крім мене, це потрібно? Чого важливого не відбудеться в моєму житті, якщо стаття не буде написана? Де в подальшому я використовуватиму опубліковану статтю? При позитивних відповідях читати далі

1. Статті приймаються українською та англійською мовами (програма «Горизонт-2020» рекомендує університетам і НАНУ заохочувати використання англійської мови в публікаціях і ввести відповідний елемент в критерії оцінки окремих вчених та інститутів). «Латиною» сучасної світової науки є англійська мова (яка збереже цей статус і в перспективі).

Загальний обсяг рукопису, в тому числі список літератури, резюме, таблиці, ілюстрації, підписи до них – до 15 стор., огля-

ду – до 24 стор.; клінічні спостереження – до 10 стор. Одна сторінка – 30 рядків по 60 знаків, через 1,5 інтервали. Формат – А4. Поля: верхнє – 2,5 см, нижнє – 1,5 см, ліве – 2,5 см, праве – 1,5 см. Шрифт – 14, Times New Roman.

Структура статті:

Індекс УДК

Назва (жирним)

Ініціали та прізвище автора(ів) (жирним)

Назва установи

Текст статті з наступними розділами (назва розділу виділяється жирним, текст – під назвою розділу): **Вступ. Мета. Матеріал і методи дослідження. Результати дослідження та їх обговорення. Висновки. Конфлікт інтересів.**

Вступ

У розділі слід аргументовано обґрунтувати актуальність Вашого дослідження, сформулювати цілі роботи або гіпотезу, яка буде перевірена в процесі дослідження. Посилатися необхідно тільки на вже опубліковані роботи, безпосередньо пов'язані з досліджуваною проблемою. Статистичні показники захворюваності слід брати з актуальних верифікованих державних джерел (наприклад, по онкології – з Національного Канцер Реєстру). Часто в якості обґрунтування необхідності авторського дослідження обмежуються вказівкою на те, що досліджувана тема/проблема в науковій літературі «досліджена недостатньо» або «описана недостатньо». Це не є аргументованим обґрунтуванням (можливо, що цю тему/проблему і не потрібно вивчати!).

Обґрунтована аргументація на користь необхідності проведення автором дослідження містить вичерпне обґрунтування в рамках відповіді на 2 питання. Що саме не було вивчено раніше попередниками? Чому це важливо вивчати зараз?

Розділ слід створювати на основі публікацій періодичних наукових журналів (підручники, монографії не використовувати) не більше 10-річної давності і обов'язкового короткого критичного огляду зарубіжних періодичних видань з досліджуваної проблеми (що вдалося досягти попередникам і чого не вдалося). Тут необхідний аналіз по кожному джерелу (використання посилань типу «в роботах [2-9]» неприпустимо). Кількість іноземних джерел повинно бути не менше 40 %. Рівень самоцитування (природна необхідність демонстрації власного досвіду) – не більше 25 %.

Матеріал та методи дослідження

Розділ представляє докладну клінічну характеристику груп хворих і здорових осіб, дизайну дослідження і лікування. Методи дослідження, діагностики та лікування слід описати досить докладно для можливого відтворення описаних в статті результатів.

Статистичні методи слід описати в обсязі, необхідному для оцінки їх адекватності та для підтвердження отриманих результатів компетентними читачами за умови їх доступу до відповідних даних. По можливості необхідно надавати кількісну оцінку даних із зазначенням показників, що відображають помилку вимірювання або імовірнісний характер результатів (наприклад, довірчі інтервали). Не варто покладатися тільки на перевірку статистичної гіпотези (наприклад, визначення значень p), оскільки це не завжди відображає значиму інформацію про величину спостережуваного ефекту і точності його оцінки. Використовувані в роботі статистичні методи дослідження слід по можливості описувати з посиланнями на загальноприйняті джерела (із зазначенням сторінок). Слід вказати використувані пакети і версії статистичних програм.

У розділі необхідно вказати, що дослідження було схвалено комісією/комітетом з біоетики. При відсутності такої комісії/комітету в установі слід вказати, що дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати слід надавати в логічному порядку. Рекомендується описувати результати в порядку їх значимості. Використовувати той порядок, в якому проводилися експерименти, не обов'язково.

Обговорення результатів дослідження. Необхідно: обговорити результати в порядку від найбільш до найменш важливих; порівняти описані результати з результатами інших дослідників, якщо в них є розбіжності, обговорити їх причини; коротко описати переваги, можливості і обмеження дослідження, а також його можливі в тій чи іншій мірі недоліки (ідеальне в клінічній практиці відсутнє); природно запропонувати додаткові дослідження для поліпшення отриманих результатів; вказати в теоретичному і клінічному аспектах практичну корисність результатів, і в яких саме умовах.

Візуалізація в рамках променевої діагностики дає підстави для притягнення до порядку інтерпретації матеріалів з біохімії, фізики, фізіології і далі за списком ... Намагайтеся розширити коло потенційних читачів.

Висновки

Слід ще раз сформулювати основні узагальнюючі результати роботи, звернути особливу увагу на відповідність висновків поставленій меті та завданням дослідження. Висновки повинні відображати конкретні отримані автором(ами) результати, на підставі яких можна зробити висновок про наукову новизну і можливості практичного застосування результатів дослідження, викладених в статті.

Джерело фінансування досліджень

Важливим аспектом міжнародної практики та етики публікацій є зазначення джерела фінансування наукових досліджень. Якщо робота підтримана грантами фондів і виконана в рамках державних або міжнародних проектів, бажано цю інформацію вказувати в кінці статті (**Зразок** – Робота виконана в рамках фінансованого Фондом фундаментальних досліджень проекту №

14-06-00044). Це дає важливу додаткову інформацію для пошуку можливостей наукової кооперації, джерел фінансування та для прийняття зважених управлінських рішень.

Конфлікт інтересів

Положення про можливий конфлікт інтересів має включати в себе вказівку на відсутність конфліктів будь-якого роду, що стосуються комерційних, фінансових, авторських відносин, відносин з організаціями або особами, які будь-яким чином могли бути пов'язані з дослідженням, і взаємин співавторів статті (якщо стаття представляється групою дослідників). Необхідно вказати прізвища та ініціали всіх співавторів публікації і те, що автори беруть на себе всю відповідальність за можливий конфлікт інтересів.

Резюме. Назва, автори, текст (після основного тексту статті та літератури, на двох мовах – українська (500 знаків) і англійська (1800 знаків), дотримуючись структури основного тексту: **Мета, Матеріал і методи, Результати, Висновки**). В кінці кожного резюме – **Ключові слова** на мові резюме.

Малюнки, таблиці, графіки та підписи до них подаються в кінці статті на окремих сторінках в форматах TIFF, JPG, з роздільною здатністю не менше 300 dpi. Графіки і таблиці подаються в чорно-білому вигляді. Кольорові «шайби» і «конуси» діаграм з презентацій (розподіл хворих за віком, статтю, нозологічними формами і т.д.) не приймаються. Ці відомості рекомендується надавати у вигляді тексту або таблиць. Посилання на малюнки і таблиці вказуються в тексті, а також виносяться на ліве поле.

Дані, які наведені на малюнках, графіках і в таблицях не дублюються в тексті (поширена помилка). Доцільно в тексті статті узагальнити той матеріал, який читач знайде в таблиці або звернути увагу читача на головні пункти в наведеному малюнку або таблиці. Читачеві, як правило, легше читати дані в таблиці, ніж в тексті статті.

Уникайте надмірного використання малюнків і таблиць. Якщо даних для повно-

цінних таблиць і малюнків не вистачає, краще цю інформацію описати в тексті.

Плагіат і унікальність. Слід пам'ятати, на авторі лежить відповідальність за неправомірне запозичення чужих матеріалів без зазначення їх авторства. Автор, направляючи рукопис до редакції, несе особисту відповідальність за те, що стаття є оригінальною і не публікувалася ні в жодному іншому виданні, як паперовому, так і електронному. Необхідно знати, що статті, представлені до публікації, перевіряються програмами – антиплагіат. Ці програми виявляють збіги між авторським матеріалом і матеріалами, вже представленими в мережі Інтернет. Збіг виражається у відсотках. Для того щоб стаття була прийнята до публікації як авторська, частка запозичень і збігів не повинна перевищувати 10-20 % (унікальність статті 90-80 %).

Іноді в ході роботи над статтею, захоплюючись процесом, автор забуває уточнити, звідки взято той чи інший матеріал. Буде прикро, якщо ці похибки виявить редакція. Тому, статтю буде написано, самі зробіть перевірку роботи на унікальність. Даємо вам посилання на деякі з Інтернет-ресурсів, якими ви можете скористатися для цієї мети: <https://bel.ru/antiplagiat-online/?s=940d8e4375210ea2>; <https://text.ru/antiplagiat/unauthorized>; <https://content-watch.ru/text/>.

Контактна інформація. Послідовно вказати всіх авторів рукопису: прізвище, ім'я, по батькові повністю; науковий ступінь, вчене звання; посада, місце роботи, навчання (найменування установи або організації, включаючи підрозділ, кафедру); адресу (включаючи індекс) і телефон організації; особисту адресу електронної пошти; будь-які ідентифікатори вчених (ORCID, ResearcherID, SPIN ПИНЦ, Scopus AuthorID: Google Scholar).

Для публікації в журналі до редакції електронною поштою **LDLT-journal@ukr.net** (або на носії) в форматі Word (doc, docx) направляються:

- текст;
- відскановане офіційне направлення установи;
- інформація про авторів на окремому аркуші із зазначенням контактних даних.
- лист:

Шановна редакціє! Направляємо на розгляд для публікації оригінальну статтю «_____» автор(и) _____.

Всі автори прочитали і схвалили цю версію статті. Ніяка її частина не була раніше опублікована або представлена в інших журналах. Автори не мають конфлікту інтересів в дослідженні, яке описано в рукописі. При наявності коментарів і зауважень рецензента стаття буде виправлена в зазначені редакцією терміни.

Відімені всіх авторів цього рукопису, _____ (ПП, посада, звання, контактний телефон (моб.).

Всі статті рецензуються і редагуються відповідно до правил і умов публікацій в журналі.

Прийом статті до публікації в журналі означає, що автор передає видавцеві і редакції журналу права на науково-технічне редагування рукопису і поширення електронної версії статті через будь-які електронні засоби (web-сайт журналу та інші).

Відкритий доступ. Науково-практичний журнал «Radiation Diagnostics, Radiation Therapy» дотримується політики відкритого доступу Open Access. Всі статті розміщуються безстроково відразу після виходу номера. Повнотекстовий доступ в режимі реального часу до наукових статей журналу представлений на офіційному сайті журналу у розділі Архів. Це відповідає визначенню відкритого доступу BOAI. Ліцензійна політика журналу сумісна з більшістю політик відкритого доступу і архівації матеріалів.

Обробка рукописів і/або публікація матеріалів в журналі проводиться без оплати з боку автора. Проте, авторам можуть бути запропоновані додаткові оплачувані послуги з підготовки рукопису до подачі в журнал. Автор оплачує індекс DOI – ідентифікатор статті в Інтернеті, бібліометричних і наукометричних базах (стандарт, прийнятий усіма провідними видавництвами світу і є необхідною умовою включення в міжнародні бази даних – Web of Science, Scopus та ін.).

КАРТА РЕЦЕНЗІЇ РУКОПИСУ

(на допомогу автору, на захист читача)

Будь ласка, оцініть, наскільки рецензована робота відповідає перерахованим нижче критеріям, виходячи з того, що:

0 – зовсім не відповідає; 5 – повністю відповідає; Н – не знаю

Відповідь обведіть

1. Новизна роботи: Вперше в Україні, СНД, Європі, світі
2. Категорія знання фундаментальна праця
(теорія, закономірність, гіпотеза, явище, факт)
..... прикладна робота
(спосіб діагностики / лікування, речовина, пристрій, технологія)
3. Рівень значущості / актуальності загальнонаукових, проблемний, приватний
4. Відповідність назви – мета – висновки так ні
5. Відповідність назви – зміст так ні
6. Матеріали і методи описані докладно 0 1 2 3 4 5
7. Контрольна група і групи хворих
описані детально 0 1 2 3 4 5
8. Діагностична ефективність:
показники визначені 0 1 2 3 4 5
9. Оцінка ефективності лікування:
показники визначені 0 1 2 3 4 5
10. Статистичний аналіз:
дані пакета програм, виробник вказані так ні
11. Статистичний аналіз:
Методи вказані, гіпотези сформульовані так ні
12. Біоетичні норми дотримані:
при викладі результатів 0 1 2 3 4 5
при проведенні досліджень 0 1 2 3 4 5
13. Результати викладені наочно: зображення, графіки, таблиці 0 1 2 3 4 5
14. Маскування, імітація описані 0 1 2 3 4 5
15. Міжнародна анатомічна номенклатура дотримана 0 1 2 3 4 5
16. Результати обговорені в співставленні літератури «і за», «і проти» 0 1 2 3 4 5
17. Є посилання на всі значущі публікації по темі 0 1 2 3 4 5
18. Стаття написана грамотно (стилістично) 0 1 2 3 4 5
19. Робота має істотне практичне значення
в теперішньому часі 0 1 2 3 4 5
в майбутньому 0 1 2 3 4 5
20. Робота має істотне теоретичне значення 0 1 2 3 4 5
21. Реферат адекватно відображає положення роботи 0 1 2 3 4 5
22. Терміновість публікації: першочергова відстрочена
- ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА РОБОТИ 0 1 2 3 4 5**
- Особливе зауваження