

## 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. Лучева діагностика, лучева терапія. 2015; 3-4: 23-27. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt\\_2015\\_3-4\\_6](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

Bilyy 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](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](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.

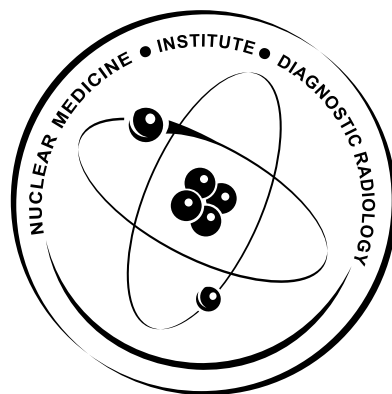
National Academy  
of Medical Sciences  
of Ukraine

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

Association of Clinical  
and Academic Radiology  
of Ukraine

№4, Vol. 13, 2022

<https://doi.org/10.37336/2707-0700-2022-4>



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**



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](mailto:ldlt-journal@ukr.net)  
<http://rdrt.com.ua/index.php/journal>

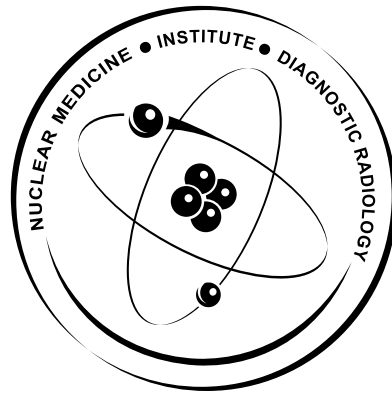
Національна  
академія медичних  
наук України

ДУ «Інститут ядерної  
медицини та променевої  
діагностики  
НАМН України»

Асоціація клінічної  
та академічної  
радіології України

№4, том 13, 2022

<https://doi.org/10.37336/2707-0700-2022-4>



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](mailto:ldlt-journal@ukr.net)  
<http://rdrt.com.ua/index.php/journal>

## Діяльність установ НАМН та МОЗ України

### Наукові дослідження кафедри онкології

#### та медичної радіології

#### Дніпровського державного

#### медичного університету

*І. Бондаренко, Н. Чередниченко,*

*М.Х. Ель Хажжж,*

*І.М. Ходжуж Мохаммад,*

*А. Прохач ..... 7*

## Оригінальні дослідження

### Стереотаксична

#### радіохірургія

#### з радіосенсибілізацією

#### пухлини киснем

#### у лікуванні рецидивних

#### мультиформних гліобластом

*А.Б. Грязов,*

*В.П. Івчук,*

*Т.М. Козаренко,*

*О.В. Щербіна ..... 14*

### Ультразвукові особливості стану мигдаликів у дітей при тонзиліті

*Б.А. Тарасюк, А.О. Мартинов,*

*І.М. Дикан, І.В. Андрущенко, І.С. Лук'янова,*

*Т.А. Гридина, В.В. Солодущенко,*

*О.В. Головченко, Г.Ф. Медведенко ..... 25*

## Радіологічна фармакологія

### Нейропептид даларгін:

#### терапевтичний потенціал

*М.М. Колотілов, К.Є. Печковський,*

*Т.О. Тімохіна, І.М. Печковська ..... 31*

## Лекція

### Роль позитронно-емісійної

#### томографії в діагностиці

#### та лікуванні онкологічних

#### захворювань гепатобіліарної системи

*П.О. Король, М.С. Лукашенко,*

*О.В. Щербіна, В.П. Івчук,*

*Ю.П. Северин ..... 39*

**Інформація для авторів ..... 54**

**Activities of the Institutions  
of Ministry of Health and NAMS  
of Ukraine**

**Scientific research  
of the Department  
of Oncology  
and Medical Radiology  
of the Dnipro State  
Medical University**

*I. Bondarenko,  
N. Cherednychhenko,  
A. Prokhach,  
Hojouj Mohammad I.M,  
El Hajj Mohammad ..... 7*

**Original Research**

**Stereotactic radiosurgery  
with oxygen radiosensitization  
in the treatment of multiforme  
glioblastoma**

*A.B. Gryazov, V.P. Ivchuk,  
T.M. Kozarenko,  
O.V. Shcherbina ..... 14*

**Ultrasound characteristics  
of tonsils in children with tonsillitis**

*B. Tarasyuk, A. Martynov, I. Dykan,  
I. Andrushchenko, I. Lukyanova,  
T. Grydina, V.Solodushchenko,  
O. Golovchenko, G. Medvedenko ..... 25*

**Radiological Pharmacology**

**Neuropeptide dalargin:  
therapeutic potential**

*N.N. Kolotilov, K.Є. Pechkovsky,  
T.O. Timokhina, I. M. Pechkovska ..... 31*

**Lecture**

**The role of positron emission  
tomography in the diagnosis  
and treatment of oncological diseases  
of the hepatobiliary system**

*P.O. Korol, M.S. Lukashenko,  
O.V. Shcherbina, V.P. Ivchuk,  
Yu.P. Severyn ..... 39*

**Information for authors ..... 54**

## Наукові дослідження кафедри онкології та медично радіології Дніпровського державного медичного університету

І. Бондаренко, Н. Чередниченко,  
М.Х. Ель Хажж,  
І.М. Ходжуж Мохаммад, А. Прохач

Кафедра онкології та медичної  
радіології Дніпровського державного  
медичного університету

ДІТ – динамічна дистанційна інфрачервона термографія; ЛДФ – лазерна доплерівська флоуметрія; ІМТ – індекс маси тіла; КДК – колірне доплерівське картування; ЕДК – енергетичне доплерівське картування; КТА – комп’ютерна томографічна ангиографія; МДКТ – мультidetекторна комп’ютерна томографія; МІНІДОП – доплерівський індикатор швидкості кровотока; МП – молекулярний підтип; РМЗ – рак молочної залози; ПН РМЗ – потрійний негативний рак молочної залози; ІГХ – імуногістохімія; ER – рецептори естрогену; Pgr – рецептори прогестерону; CD3, CD4 і CD8 – мембранні белки лейкоцитів; IgG – імуноглобулін G; IgM – імуноглобулін M; IgA – імуноглобулін A; HER-2/neu – онкобілок родини рецептора епідермального фактора росту; Ki-67 – білок, клітинний маркер проліферації; Pgr – рецептори прогестерону; НСПТ – неоад’ювантна системна протипухлинна терапія; ECOG – шкала функціонального стану хворого згідно з Eastern Cooperative Oncology Group.

**4П-медицина** інтегрує у собі поняття персоналізації (індивідуальний підхід до кожного пацієнта), предикції (виявлення схильності до розвитку захворювання та ускладнень), превентивності (запобігання появі захворювань та ускладнень), партисипативності (мотивованої участі пацієнта) [7,9].

Ракова пухлина характеризується 10 ознаками: приглухуватість до сигналів організму; ухилення від апоптозу; нелімітований потенціал реплікації; стимуляція процесів неоангіогенезу; здатність до інвазії та метастазування; нестабільність гено-

му; метаболічне перепрограмування; імуноредагування; взаємозв’язком процесів запалення та канцерогенезу; перебудова компонентів строми пухлини для еволюції злякисного клону.

**4П-медицина** в онкології – пріоритет вже сьогодні. Величезний прогрес у розумінні природи злякисних новоутворень, відкриття регуляторних механізмів пухлинної клітини та використання молекулярно-генетичних та радіологічних технологій у діагностиці та лікуванні раку все ще не дають очікуваних результатів (значного підвищення виживання та якості життя онкологічних хворих) [8].

**Метою статті** є виклад результатів науково-дослідної роботи кафедри онкології і медичної радіології Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення персоналізованих методів системного лікування злякисних пухлин з врахуванням їх клінічних та молекулярно-генетичних характеристик» (державна реєстрація № 011U003384).

Усі пацієнти з основних та контрольних груп вступили в дослідження після поінформованої письмової згоди на проведення запланованих клінічних, радіологічних, лабораторних і терапевтичних заходів. Дослідження проводилися відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінкській декларації WMA – “Ethical principles for medical research involving human subjects” та “Universal Declaration on Bioethics and Human Rights” (UNESCO).

**Роль молекулярних підтипів пухлини при формуванні персоналізованих підходів до лікування метастатичного раку молочної залози**

Молекулярна класифікація базується на визначенні наявності або відсутності на поверхні і в середині пухлинних клітин рецепторів до естрогенів (ER, від англ. Estrogen Receptor) і прогестерону (PR, від англ. Progesterone Receptor), рецепторів до епідермального фактора росту HER2/neu та деяких інших молекулярних і генетичних маркерів [2]: люмінальний А підтип РМЗ; люмінальний В підтип РМЗ; HER/2 позитивний підтип раку молочної залози; потрійно-негативний підтип раку молочної залози.

У дослідженні [2] наведено нове рішення одного з актуальних питань онкології: підвищення ефективності лікування метастатичного РМЗ шляхом розробки принципів персоналізованої терапії, що ґрунтується на визначенні ролі МП пухлини.

Обстежено 8171 хворих всіх стадій РМЗ та проаналізовано показники у 3 етапи: на першому етапі в рамках ретроспективного онкоепідеміологічного дослідження визначено експресію рецепторів ER та PgR, HER-2/neu (8076 випадків), на другому етапі вивчено особливості метастазування у 306 хворих в залежності від стадії РМЗ і МП.

Розподіл за МП у хворих з РМЗ був таким: люмінальний А – 69,45 % (з Ki-67 – 59,1 %), люмінальний В – 9,11 % (з Ki-67 – 15,1 %), ПН – 14,76 %, HER2/neu(+) – 6,68 %. Визначення Ki-67 є особливо важливим для люмінальних підтипів і призвело до збільшення показань до хіміотерапії на 10,3 %, а при метастатичних формах – на 16,3 %. Позитивний кореляційний зв'язок між p53 і Ki-67 був мінімальним при люмінальному А підтипі та досягав максимуму при ПН РМЗ і HER2/neu(+), що відображає агресивність їх молекулярної природи.

З'ясування зв'язку між МП та характером пухлинної прогресії показало, що люмінальні підтипи частіше метастазують до кісток і рідко до головного мозку, при HER2/neu(+) РМЗ є висока ймовірність появи нових вогнищ у печінці та легенях (34,29 %), для ПН РМЗ прогресія частіше наступала за рахунок збільшення вже існуючих маркерних вогнищ у м'яких тканинах (29,63 %). Агресивність прогресії на ран-

ніх стадіях РМЗ диктує необхідність застосування високоефективних схем хіміотерапії вже з першої лінії лікування.

Зростання агресивності МП РМЗ за даними загальної та 5-річної виживанності було таким: люмінальний А –  $33 \pm 2,33$  міс. та 64,1 %, люмінальний В –  $31,53 \pm 3,33$  міс. і 56,9 %, ПН РМЗ –  $27,3 \pm 1,97$  міс. ( $p < 0,05$ ) і 46,6 %, HER2/neu(+) –  $22,6 \pm 1,27$  міс. ( $p < 0,001$ ) і 44,7 %.

Зміни (інверсію) фенотипу метастазів під час прогресії спостерігали у 30 хворих (44,78 %) з 67, що обґрунтовує доцільність етапних біопсій. Поява нових рецепторів (ER, HER2/neu) відбувалось значно рідше, ніж їх втрата під впливом таргетної терапії. Інверсію фенотипу у ER (+) хворих спостерігали в 24,49 %, у HER2/neu(+) – в 57,69 %. Найбільш статистично вірогідні тенденції до зміни фенотипу пухлини спостерігали у хворих, що первинно мали люмінальний В підтип РМЗ.

Встановлено, що найнесприятливішим МП був HER2/neu(+) РМЗ. Відмінності клінічного перебігу згідно розробленого алгоритму пов'язані з високими показниками p53 і Ki-67, відсутністю ER і PgR, наявністю метастазів до печінки, що є факторами несприятливого прогнозу з прямими показаннями до хіміо-таргетної терапії. Її застосування в групі HER2/neu(+) хворих дозволило не тільки досягти збільшення медіани загального виживання –  $41,35 \pm 4,5$  міс., проти  $27,43 \pm 3,4$  міс. ( $p < 0,05$ ) у хворих, що отримували лише хіміотерапію, але і обґрунтувати доцільність персоналізованих підходів до хіміо-таргетної терапії.

Доцільно нагадати про середньоарифметичну тривалість життя нелікованих хворих на РМЗ: 64,3 % у віці 35 – 44 років – 32,0 місяців; 68,8% віком 45 – 54 років – 39,2 місяців; 70,0% віком 55 – 64 років – 40,7 місяців; 63,6% віком 65 – 74 років – 44,3 місяців; 50,0 % віком понад 75 років – 36,1 місяців [10].

МП є важливим фактором персоналізованого лікування хворих на РМЗ, у ході якого повинні враховуватися такі принципи: оптимально вивчати не менше 4-х ІГХ маркерів (ER, PR, HER-2/neu, Ki-67); найбільш складні тактичні рішення для люмі-

нального В підтипу, найбільш агресивні ПН РМЖ і HER2/neu(+). При плануванні та проведенні лікування хворих із метастатичним РМЗ необхідно враховувати встановлені взаємозв'язки між МП і особливостями прогресування пухлини, фактори несприятливого прогнозу, алгоритм передбачення результату лікування, уявлення про мінливість МП в процесі пухлинної прогресії, обґрунтування необхідності етапних біопсій поряд із впровадженням нових хіміотаргетних препаратів.

### **Обґрунтування ефективності системного лікування раку молочної залози в залежності від індексу маси тіла**

У дослідженні [5] проведено системний аналіз та наведено вирішення актуальної клінічної задачі - підвищення ефективності НСПТ хворих на РМЗ з ІМТ більш ніж 30 кг/м<sup>2</sup>, за рахунок теоретично та клінічно обґрунтованого використання левокарнітину у поєднанні з НСПТ для корекції метаболічних порушень, як основної патогенетичної ланки ожиріння.

Проаналізовано та проліковано 108 хворих на РМЗ з абдомінальним ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>)

Встановлено, що у 12,4% хворих на РМЗ у Дніпропетровській області ІМТ був більшим 30 кг/м<sup>2</sup>. Доведено, що у хворих з ожирінням, доцільне поєднання НСПТ з препаратами антиоксидантної дії. Досягнуто статистично достовірне збільшення кількості випадків клінічно повної регресії пухлини на 12,8% (5,2% проти 18,0%;  $p < 0,05$ ) та часткової регресії на 13,1% (6,9% проти 20,0%;  $p < 0,05$ ). Виявлено зменшення частоти прогресування РМЗ на фоні НСПТ у хворих з групи спостереження на 44,3% порівняно з пацієнтками з групи порівняння (16,0 проти 60,3%;  $p < 0,05$ ).

За результатами аналізу показників клітинної, гуморальної ланок імунітету (CD3, CD4, CD8, IgG, IgM, IgA) та прозапальних цитокінів (IL-6, TNF $\alpha$ ) відбулося зниження кількості хворих на РМЗ з ІМТ більше за 30 кг/м<sup>2</sup>, у яких під час НСПТ використовували левокарнітин, з регресом показників, а саме: для CD3, що дорівнювало 41,4%; для CD4, що дорівнювало 50,0%; для CD8, що дорівнювало 23,5%; для IgG, що дорів-

нювало 40,4%; для IgM, що дорівнювало 48,7%; для IgA, що дорівнювало 44,4%; для IL-6, що дорівнювало 51,1%; для CD3, що дорівнювало 50,0%, відповідно.

Виявлено, що призначення левокарнітину хворим на РМЗ з ІМТ більш ніж 30 кг/м<sup>2</sup> під час проведення передопераційної системної протипухлинної терапії підвищує її ефективність порівняно з пацієнтками, які отримували НСПТ без використання левокарнітину. Зареєстровано збільшення кількості випадків клінічно значущих відповідей (CR+PR) на проведене лікування на 63,2% у хворих групи спостереження, яким призначали левокарнітин у поєднанні з НСПТ (28,0% проти 12,1%;  $p < 0,05$ ), порівняно з групою порівняння.

Доведено, що у групі пацієнок з ІМТ більше за 30 кг/м<sup>2</sup>, які приймали левокарнітин у поєднанні з НСПТ, спостерігалось статистично достовірне збільшення частоти виконання функціонально виправданих органозберігаючих операцій на 53,8% ніж в групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Також призначення левокарнітину під час НСПТ сприяло збільшенню кількості випадків повної морфологічної регресії (V ступінь лікувального патоморфозу) на 77,8% у групі спостереження ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що НСПТ у хворих на рак молочної залози з індексом маси тіла більш ніж 30 кг/м<sup>2</sup> не впливає на ступінь диференціювання і гістологічний тип пухлини та експресію Her2/neu ( $p > 0,05$ ). Після НСПТ, незалежно від призначення левокарнітину, у резидуальних пухлинах знижується індекс проліферації клітин (Ki-67) та збільшується частота виявлення Luminal A молекулярного типу РМЗ. Це може свідчити, що НСПТ веде до загибелі найбільш агресивних клонів пухлини. Виявлено, що призначення левокарнітину у поєднанні з НСПТ у хворих на РМЗ з ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> не впливає на показники загальної та безрецидивної виживаності (при спостереженні  $18,1 \pm 1,5$  міс.).

### **Прогнозування, профілактика та лікування гематологічної токсичності системної терапії раку молочної залози**

Хіміотерапія в лікуванні РМЗ є самостійним, перспективним напрямком онко-



логії, роль якого з кожним роком зростає. Основною метою хіміотерапії є ерадикація пухлинної тканини або — якщо ця оптимальна мета недосяжна — максимальне зменшення пухлинної маси, досягнення значної ремісії та покращення виживаності хворої.

Як відомо, токсична дія протипухлинних препаратів на гемопоєз є найбільш частим побічним ефектом, що виникає на етапах лікування хворих на злоякісні новоутворення майже у 100% випадків. Найбільш серйозним наслідком мієлотоксичності є розвиток фебрильної нейтропенії.

В теперішній час стандартом терапії гематологічних ускладнень системного лікування є призначення колонієстимулюючих засобів та еритропоєтинів. Проте, колонієстимулюючі засоби не мають протективних можливостей і не призначаються до початку хіміотерапії, а згідно даних сучасних світових досліджень для багатьох форм раку призначення колонієстимулюючих факторів погіршує віддаленні результати лікування, а тому не рекомендується їх рутинне призначення [11].

У рамках дослідження [4] проведено порівняльний системний аналіз та визначення частоти та ступеню вираженості гематологічних проявів у вигляді лейкопенії та поєднаних з нею ускладнень при різних варіантах системної терапії РМЗ; наведено теоретично-клінічне обґрунтування шляхів оптимізації терапевтичних стратегій відносно протекції та корекції гематологічної токсичності хіміотерапії за допомогою антиоксидантної терапії.

Загалом проаналізовані показники крові 440 хворих жінок на РМЗ.

Встановлено, що проведення поліхіміотерапії РМЗ за схемою доцетаксел+доксорубіцин+циклофосфан характеризується високим профілем гематологічної токсичності, а саме частотою виявлення нейтропенії (44,49% проти 5,05%,  $p < 0,05$ ), анемії (83,08 проти 54,06%,  $p < 0,05$ ) і тромбоцитопенії (14,03% проти 1,16%,  $p < 0,05$ ) в порівнянні з пацієнтами, які отримують лікування паклітакселом в монорежимі. Хворі, що отримують лікування з приводу

неоперабельного РМЗ, вірогідно в 2 рази частіше мають такі гематологічні ускладнення, як анемію, і в 1,73 рази – нейтропенію, порівняно з пацієнтками, що отримують курси хіміотерапії в ад'ювантному/неoad'ювантному режимі.

Виявлено, що більш виражену відповідь пухлини на лікування слід очікувати у пацієнок молодого віку, в пременопаузальному періоді, з високим ECOG статусом. На результати лікування РМЗ негативний вплив мають наявність ураження периферичних лімфатичних вузлів, розвиток гепатотоксичності, гіпокоагуляційних змін, що корелює з негативною відповіддю пухлини на результати терапії. Виявлено, що наявність нейтропенії 1-2 ступеню впродовж перших 6 курсів лікування має вірогідно позитивний вплив на ефективність системної терапії за показниками загальної та безрецидивної виживаності. І навпаки, тяжка нейтропенія, а саме 3-4 ступеню, корелює з негативними віддаленими результатами лікування.

На підставі досліджень доведено, що наявність тіол-дисульфідного дисбалансу (концентраційний показник рівня SH-груп), при проведенні хіміотерапії РМЗ достовірно підвищує ризик розвитку гематологічної токсичності. Пацієнтки з низьким рівнем SH-груп (менше 1 ммоль/г білка) при паралельній активації оксидативного стресу є групою ризику по виникненню нейтропенії. Вірогідність розвитку лейкопенії на фоні хіміотерапії РМЗ можливо розрахувати по визначеній нами формулі, використовуючи значення рівня SH-груп у пацієнта, як предиктора несприятливого прогнозу і високого ризику розвитку мієлосупресії в рамках формування ускладнень хіміотерапії.

Для профілактики гематологічних ускладнень запропоновано препарат тіотриазолін, який проявляє протишемічні, кардіопротекторні, антиоксидантні, енергетичні, мембранопротективні, протизапальні, репаративні, антиапоптотичні, ранозагоювальні, гепатопротективні та імуномодулювальні властивості. Механізм дії тіотриазоліну полягає в підвищенні експресії антиоксидантних ферментів, зниженні

концентрації вільних радикалів, активації компенсаторного малат-аспартатного шунта продукції енергії, нормалізації роботи циклу Кребса та ініціювання Red/Oxi-залежної експресії факторів транскрипції в умовах ішемії. Тіотриазолін належить до V класу токсичності (майже нетоксичні речовини) [1,3].

Препарат тіотриазолін в профілактичному режимі введення на 2 циклі лікування вірогідно в 2,9 разів знижує показники гепатотоксичності ( $p < 0,05$ ) та в 2,42 рази ( $p < 0,05$ ) зменшує прояви гематотоксичності у вигляді лейкопенії, переважно за рахунок частоти виявлення глибоких лейкопеній, ніж у контрольній групі. Також, на фоні профілактичного прийому тіотриазоліна, як до введення цитостатиків, так і після, достовірно підвищується рівень тіольних груп в 2,05 та 2,28 рази відповідно в порівнянні з контрольною групою, вірогідно зменшуються показники спонтанної та викликані окисної модифікації білка в сироватці крові.

Зниження активності антиоксидантних ферментів глутатионової ланки і зміщення тіол-дисульфідної рівноваги в бік зниження вмісту відновлених форм вказує на достовірну клінічну необхідність персонального застосування лікарських препаратів з глутатіон-протективним ефектом і антиокислювальним потенціалом, яким і є тіотриазолін.

#### **Оптимізація радіологічної візуалізації васкуляризації кожи м'яких тканин пацієнтів при реконструктивних операціях на нижніх кінцівках**

У дослідженні [6] представлені теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання - поліпшення результатів мікрохірургічної аутотрансплантації васкуляризованих перфорантних клаптів при лікуванні глибоких пошкоджень покривних тканин нижніх кінцівок на основі візуалізації ангіоархітектоніки перфорасом за допомогою КТА, ДІТ, ультразвукової доплерографії, ЛДФ.

Безпосередньо перед операційним втручанням обстежено 110 хворих з патологією м'яких тканин нижніх кінцівок, 26 хворих із злякисними пухлинами м'яких тканин

нижніх кінцівок 16 нозологічних форм; 51 хворий з термомеханічними травмами м'яких тканин нижніх кінцівок.

Розроблено спосіб детальної візуалізації перфорантних судин на етапі передопераційного планування перфорантних клаптів шляхом проведення КТ-ангіографії досліджуваного сегмента тіла в аксіальній проекції та наступного у режимі 3D візуалізації перетворення отриманих зображень у 3D електронну модель, на якій у режимі 3D візуалізації виконують віртуальне видалення фонових структур анатомічних утворень та оптимізують отримане зображення 3D моделі сегмента.

Розроблено інформативні алгоритми ідентифікації ангіоархітектоніки ангіосом і вимірювання показників перфузії для топометричного планування реконструкцій з використанням перфорантних клаптів на основі застосування аудіодоплерометрії, УЗД, МСКА, ЛДФ та ДІТ у хворих на злякисні пухлини м'яких тканин нижніх кінцівок і хворих з термомеханічними і мінно-вибуховими травмами м'яких тканин нижніх кінцівок;

Локалізація перфорантних артерій донорських клаптів нижніх кінцівок має певну варіабельність: у хворих із злякисними пухлинами нижніх кінцівок постійна локалізація виявлена в 19,20%, варіабельна - в 80,80% спостережень, 23,53% і 76,47% спостережень відповідно, у поранених з мінно-вибуховою травмою - 27,27% і 72,73% спостережень відповідно (в контрольній групі - 29,17% і 70,83% спостережень відповідно), що обґрунтовує проведення доопераційної ідентифікації ангіоархітектоніки і показників гемодинаміки донорської зони при плануванні клаптя.

Відповідно до рентген-ангіографічного дослідження анатомічного матеріалу вивчено варіабельність кровопостачання та межі безпечного формування латерального надкісточкового шкірно-фасциального перфорантного, які становлять від 6 см до 10 см в ширину і від 14 см до 19 см в довжину.

Спосіб прогнозування приживлення і загоєння пересащеного клаптя при реконструктивних операціях на м'яких тканинах

нижніх кінцівок на основі використання ДІТ + ЛДФ забезпечує чутливість і прогностичність 95,45% і 95,45% відповідно (відомий спосіб - 85,71% і 75,00% відповідно).

Чутливість алгоритмів візуалізації перфорантів донорських областей - ДІТ + ЛДФ, ДІТ + КДК, КТА + 3D + МІНІДОП - при реконструктивних операціях становить: у хворих із злоякісними пухлинами нижніх кінцівок 80,0%, 100,0% та 100,0% відповідно, у постраждалих з термомеханічними травмами - 81,3%, 83,3% і 87,5% відповідно, у поранених з МВТ - 83,3%, 100,0% та 100,0% відповідно.

Використання алгоритмів ДІТ + ЛДФ, ДІТ + КДК + ЕДК і КТА + 3D + МІНІДОП, розроблених на основі вивченої деталізованої ДІТ, ЛДФ, КДК, ЕДК, КТА і 3D семіотики перфорантів, при реконструктивних операціях скоротило в середньому час препарування клаптя у хворих із злоякісними пухлинами нижніх кінцівок на 16 хвилин, у постраждалих з термомеханічними травмами - на 20 хвилини, у поранених з мінно-вибуховою травмою - на 20 хвилин; час операцій в середньому скоротилося на 46,9 хвилин, на 33,4 хвилини, на 28 хвилин відповідно.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

## Література

1. Беленічев ІФ, Візір ВА, Мамчур ВЙ, Курята ОВ. Місце тіотриазоліну в галереї сучасних метаболітотропних лікарських засобів. Запорізький медичний журнал. 2019; 21(1): 118-128. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856
2. Ель Хажж МХ. Роль молекулярних підтипів пухлини при формуванні персоналізованих підходів до лікування метастатичного раку молочної залози [дісертація]. Харків (Україна): Харків. мед. акад. післядиплом. освіти. 2017.
3. Компендіум 2018 - лікарські препарати. под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К.: Морион, 2018.
4. Прохач АВ. Прогнозування, профілактика та лікування гематологічної токсичності системної терапії раку молочної залози [дісертація]. Харків (Україна): Харків. мед. акад. післядиплом. освіти. 2017.
5. Ходжуж Мохаммад ІМ. Обґрунтування ефективності системного лікування раку молочної залози в залежності від індексу маси тіла [дісертація]. Харків (Україна): Харків. мед. акад. післядиплом. освіти. 2018.
6. Чередниченко НО. Оптимізація радіологічної візуалізації васкуляризації шкіри і м'яких тканин у пацієнтів при реконструктивних операціях на нижніх кінцівках [дісертація]. Київ (Україна): Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. 2019.
7. Alonso SG, de la Torre Díez I, Zapirain BG. Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (4P) Medicine Applied to Telemedicine and eHealth in the Literature. J Med Syst. 2019 Apr 12; 43(5):140. doi: 10.1007/s10916-019-1279-4. PMID: 30976942.
8. Amram D, Cignoni A, Banfi T and Ciuti G. From P4 medicine to P5 medicine: transitional times for a more human-centric approach to AI-based tools for hospitals of tomorrow [version 1; peer review: 2 approved]. Open Res Europe 2022, 2:33 (<https://doi.org/10.12688/openreseurope.14524.1>)
9. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. Per Med. 2013; 10(6):565-576. doi: 10.2217/pme.13.57. PMID: 25342952; PMCID: PMC4204402.
10. Kolotilov NN. Eschatology in oncology: life expectancy of untreated patients with malignant tumors. Radiation diagnostics, radiation therapy. 2020; 3: 49-56. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-3-5>
11. Mouser CL, Antoniou ES, Tadros J, Vassiliou EK. A model of hematopoietic stem cell proliferation under the influence of a chemotherapeutic agent in combination with a hematopoietic inducing agent. Theor Biol Med Model. 2014 Jan 17; 11:4. doi: 10.1186/1742-4682-11-4. PMID: 24438084; PMCID: PMC3899742.

**НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ  
КАФЕДРИ ОНКОЛОГІЇ  
ТА МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ  
ДНІПРОВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО  
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

*І. Бондаренко, Н. Чередниченко,  
М.Х. Ель Хажж,  
І.М. Ходжуж Мохаммад, А. Прохач*

Метою статті є виклад результатів наукових досліджень кафедри онкології і медичної радіології Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення персоналізованих методів системного лікування злоякісних пухлин з врахуванням їх клінічних та молекулярно-генетичних характеристик» (державна реєстрація № 011U003384). Викладено результати 4 науково-дослідних робіт: «Роль молекулярних підтипів пухлини при формуванні персоналізованих підходів до лікування метастатичного раку молочної залози», «Обґрунтування ефективності системного лікування раку молочної залози в залежності від індексу маси тіла», «Прогнозування, профілактика та лікування гематологічної токсичності системної терапії раку молочної залози», «Оптимізація радіологічної візуалізації васкуляризації шкіри м'яких тканин пацієнтів при реконструктивних операціях на нижніх кінцівках».

**Ключові слова:** рак молочної залози; індекс маси тіла; молекулярні підтипи пухлини; гематологічна токсичність; васкуляризація шкіри; перфоранти.

**SCIENTIFIC RESEARCH  
OF THE DEPARTMENT  
OF ONCOLOGY AND MEDICAL  
RADIOLOGY OF THE DNIPRO STATE  
MEDICAL UNIVERSITY**

*Igor Bondarenko,  
Nataliia Cherednychhenko, Anna Prokhach,  
Hojouj Mohammad IM,  
El Hajj Mohhammad*

The purpose of the article is to present the results of scientific research of the Department of Oncology and Medical Radiology of the Dnipro State Medical University “Improvement of personalized methods of systemic treatment of malignant tumors taking into account their clinical and molecular genetic characteristics” (state registration 011U003384). The results of 4 research works are presented: “The role of tumor molecular subtypes during personalized treatment approach for metastatic breast cancer”, “Prediction, prevention and treatment of hematologic toxicity of systemic therapy for breast cancer”, “The rationale for the effectiveness of systemic treatment of breast cancer depending on the body weight index”, “Optimization of radiological visualization of vascularization of the skin of soft tissues of patients during reconstructive operations on the lower extremities”.

**Key words:** breast cancer; body mass index; molecular subtypes of tumors; hematologic toxicity; skin vascularization; perforants.

# Стереотаксична радіохірургія з радіосенсибілізацією пухлини киснем у лікуванні рецидивних мультиформних гліобластом

А.Б. Грязов<sup>1</sup>, В.П. Івчук<sup>2</sup>,  
Т.М. Козаренко<sup>3</sup>, О.В. Щербіна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», 04050, Київ-50, вул. Платона Майбороди 32, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, Київ, Україна

<sup>3</sup>ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», вул. Майбороди 32, Київ, Україна

Мультиформна гліобластома (мГБМ) є найпоширенішим і найнебезпечнішим первинним злоякісним новоутворенням центральної нервової системи [10]. Через свою агресивність та інфільтративний ріст, а також складність патофізіології, ГБМ є однією з найскладніших у лікуванні пухлин [8]. Майже завжди ця пухлина рецидує з виживання без прогресування (ВБП), як правило, менше дев'яти місяців і виживання, яка коливається від 12 до 16 місяців, незалежно від стратегій мультимодального лікування, які можуть включати агресивну хірургічну резекцію, хіміотерапію і променеви. Менше 5% пацієнтів виживають протягом п'яти років після встановлення початкового діагнозу [6]. Різні методи лікування рецидиву пухлини включають хірургію, радіохірургію, таргетну імунотерапію та області лікування пухлин. Тим не менш, рецидив має майже універсальну смертність і медіану виживання після рецидиву між 9 і 20 місяцями [9], залежно від стратегії лікування.

Крім того, однією з найважливіших завдань при терапії гліобластоми залишається подолання радіорезистентності гіпоксичних клітин пухлини за допомогою радіосенсибілізатора [4].

Механізми, що лежать в основі внутрішньої радіорезистентності при гліобластомі, ретельно досліджувалися протягом останніх кількох років, але складна взаємодія клітинних молекул та сигнальних шляхів, залучених до радіорезистентності, залишається не до кінця вивченою.

Клінічно ефективний радіосенсибілізатор, який долає радіорезистентність ще не ідентифікований [1,5].

Стереотаксична радіохірургія (СХР) вивчалася як метод лікування рецидивної ГБМ більше двох десятиліть. На сьогоднішній день було опубліковано лише одне проспективне рандомізоване дослідження, в якому вивчався вплив СРХ, доданого до традиційної дистанційної променевої терапії. Докази щодо СРХ при рецидиві пухлини непереконливі для прийняття СРХ як стандартна практика [2,11], але СРХ здається привабливою альтернативою через його мінімально інвазивний характер при осередкових рецидивах. Крім того, його субміліметрова точність та крутий градієнт дози здаються розумними для рецидиву, оскільки пацієнти раніше отримували високу дозу опромінення, та повторне призначення променевої терапії загрожує високим променевим навантаженням та токсичністю.

Особливо слід зазначити, що темозоламід, які введені в стандарт лікування гліобластоми, як радіосенсибілізатор, є малоефективним при рецидиві гліобластоми і тому особливо важливим є пошук інших препаратів для радіосенсибілізації рецидиву пухлини при проведенні стереотаксичної радіохірургії [7,11].

## Матеріали і методи

38 пацієнтам (середній вік 50 років), 20 чоловікам (52,6%), та 18 жінкам (47,3%) з діагнозом рецидивна мультиформна ГБМ була

проведена СРХ. Середня доза 17 Гр та середній обсяг опромінення 12,2 см<sup>3</sup> за одну або кілька фракцій (3-5).

До проведення СРХ у 20 хворих пухлина була видалена тотально або субтотально, у 18 - частково. 26 пацієнтам здійснювали СРХ з радіосенсибілізацією 95% киснем. Вибірку пацієнтів склали лише ті, у кого підтверджувалися ознаки гіпоксії за даними МРТ (показники коефіцієнта дифузії ADC та програми BOLD) і аналізів. Перед проведенням сеансу радіохірургії хворим обов'язково проводили «кисневу пробу» за допомогою пристрою оксигенатора «Оху 6000». Дослідження оксигенації SpO<sup>2</sup> (кількість літрів за хвилину O<sup>2</sup>), при необхідності піднімаючи вміст O<sup>2</sup> до 100%. Позитивна «киснева» проба під час проведення МРТ до сеансу СРХ визначалась ви-

раженим ступенем оксигенації у програмі BOLD, за рахунок інтенсивного насичення киснем гіпоксичної тканини пухлини та виявлялася з яскравим гіперінтенсивним сигналом. 12 пацієнтам проводили СРХ без радіосенсибілізації (P-) (табл.1).

Планування лікування було виконано відповідно за допомогою станції планування BrainLAB, на лінійному прискорювачі LINAC (Trilogy Varian, США) з використанням термопластичної маски. Визначали загальний обсяг пухлини (GTV) як ділянка посилення контрастної речовини на T133 після введення гадолінію з мінімальним полем або без нього. Клінічний цільовий об'єм (CTV) = GTV; для систем з кадрами запланований цільовий обсяг (PTV) = CTV, для систем на основі масок використовували настановний запас для розширення PTV.

**Таблиця 1. Характеристика хворих**

Характеристики	Значення
Возраст (роки):	
медіана	50
діапазон	28-84
Стать (ж)	
чоловіки	20
жінки	18
Статус Карновські:	
медіана	70
Загальний обсяг пухлин (см <sup>3</sup> ):	
медіана	12,2
діапазон	8,0-84,0
Приписана доза (Гр):	
медіана (діапазон) за 1 фракцію за 3-5 фракцій	17,0 (12-24) 35,0 (20-45)
пухлина видалена тотально або субтотально	20 (52,6%)
пухлина видалена частково.	18 (47,3%)
кисень (СРХ + O <sup>2</sup> )	26 (68,42%)
без радіосенсибілізації (P-)	12 (31,57%)

Середнє загального виживання та безрецидивне виживання оцінювалася за допомогою аналізу виживання Каплана-Мейєра, а набір коваріату, обраних для оцінки їх впливу, складався з дози, обсягу пухлини, та проведенням радіосенсибілізації. Р-значення  $<0,05$  свідчить про статистичну значимість.

**Біоетика.** Інформована згода пацієнта на участь в клінічному дослідженні отримана від кожного хворого.

Члени Комісії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» прийшли погодженої думки, що надані для експертизи матеріали науково обгрунтовані, у листі інформування для пацієнтів чітко викладені усі положення, з якими необхідно ознайомити пацієнтів. Передбачені заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до пацієнтів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України. Комісія з питань етики вважає можливим проведення науково-дослідної роботи «Стереотаксична радіохірургія з радіосенсибілізацією пухлини киснем у лікуванні рецидивних мультиформних гліобластом»

## Результати та обговорення

У пацієнтів, які отримали СРХ з використанням радіосенсибілізації киснем (основна група), медіана загальної виживаності (МЗВ) склала 20 місяців порівняно з тими, хто отримав СРХ без неї (контрольна група) – 12 місяців, а безрецидивна виживаність (БВ) в основній групі склала 15 місяців, проти 8 в контрольній ( $p = 0,004$ ;  $X^2 = 8,166$ ).

Радіохірургічні дози вище 17 Гр корелювали із середньою медіаною виживання 18 місяців у порівнянні з 9 місяцями у тих, хто лікувався в дозах  $<17$  Гр. Радіохірургічні дози менш 17 Гр (в основній групі), корелювали із МЗВ 15 місяців, у порівнянні з 8 місяцями у контрольній групі ( $p = 0,02$ ;  $X^2 = 6,644$ ). Обсяг пухлини також корелював з

МЗВ. При обсязі пухлини менш ніж 29 см<sup>3</sup>, в основній групі МЗВ склала 20 місяців, а в контрольній 12 місяців. Обсяг пухлини (в основній групі) більш ніж 29 см<sup>3</sup> корелював з МЗВ 18 місяців, проти 9 місяців в контрольній групі ( $p = 0,006$ ;  $X^2 = 6,002$ ).

Позитивна «киснева» проба під час проведення МРТ до сеансу СРХ, демонструвала виражений ступень оксигенації у програмі BOLD, за рахунок інтенсивного насичення киснем гіпоксичної тканини пухлини. Це давало на МРТ підвищений, яскраво-інтенсивний сигнал і підтверджувало з одного боку покази для проведення радіосенсибілізації, з іншого боку, була предиктором успішності СРХ ГБМ (рис. 1).

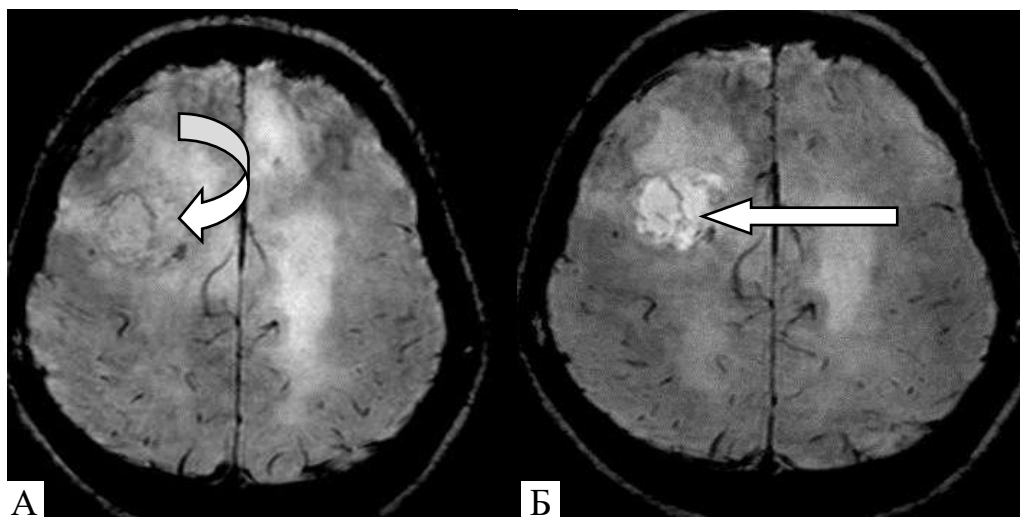
Динамічне проведення МРТ після хірургічного видалення мГБМ (кожні 3 місяці) дозволяло своєчасно виявляти ділянки рецидиву пухлини та проводити точне, субміліметрове СРХ пухлини. Динаміку позитивної відповіді пухлини на лікування ми оцінювали за зменшенням обсягу пухлини протягом перших 4 тижнів, не менше 15% обсягу за перший тиждень і не менше 35% обсягу пухлини за перші 4 тижні.

Найбільш сприятливий результат СРХ ми спостерігали після тотального чи субтотального видалення пухлини (рис. 2).

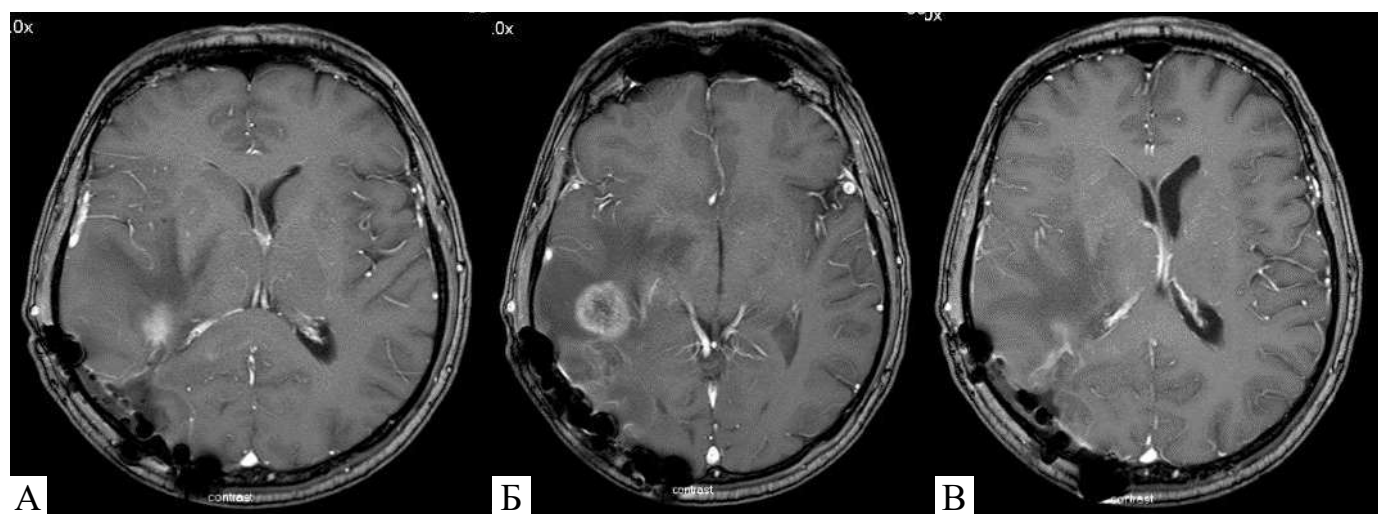
Після часткового видалення мГБМ, рецидив спостерігався раніше, ніж після тотального або субтотального видалення пухлини і це відбивалося на загальному виживанні пацієнтів, але СРХ була ефективна і в цих випадках (рис. 3).

У вищеописаному випадку, після часткового видалення мГБМ, резидуальна частина пухлини збільшилася в розмірі і знадобилося з урахуванням великих розмірів (до 40,4 см<sup>3</sup>) проведення радіохірургії в 5 фракцій (по 6,5 Гр за фракцію). СРХ проведена з використанням радіосенсибілізації киснем (з концентрацією O<sup>2</sup> не менше 95-96%). У процесі СРХ і після СРХ були проведені курси хімотерапії темозоламідом. Через 8 місяців пухлина частково регресувала. Безрецидивний період після СРХ склав 12 місяців, а загальне виживання - 22 місяці.

мГБМ в 5 випадках рецидивувала не тільки в місці операції, а й віддалено в інших відділах мозку (рис. 4).



**Рис. 1.** Приклади реоксигенації ГБМ після інфузії суміші кисню 95%. МРТ в програмі BOLD до введення кисню (А) (біла крива стрілка), та після інфузії, через 30 хвилин (Б) (біла пряма стрілка). МР-сигнал від пухлини у правій задньо-лобно-тім'яній ділянці, парасагітально; після введення кисню, різко посилились, контури пухлини стали чіткими (біла пряма стрілка), що допомогло визначити тактику СРХ.



**Рис. 2.** Пацієнт 64 роки. У хворого була субтотально видалена ГБМ. Проведено курс хіміорадіотерапії. Через 14 місяців, за даними МРТ, виявлено рецидив ГБМ (мультифокальний відсів пухлини). МРТ після хірургічної субтотальної резекції (А). Рецидив ГБМ (одне з вогнищ мультифокального відсіву у правій задньо-скронево-нижньо-тім'яній області) (Б). Проведено СРХ з радіосенсибілізацією киснем. Повна відповідь на СРХ через 6 місяців (В). Безрецидивний період після СРХ склав 16 місяців, загальне виживання – 28 місяців.

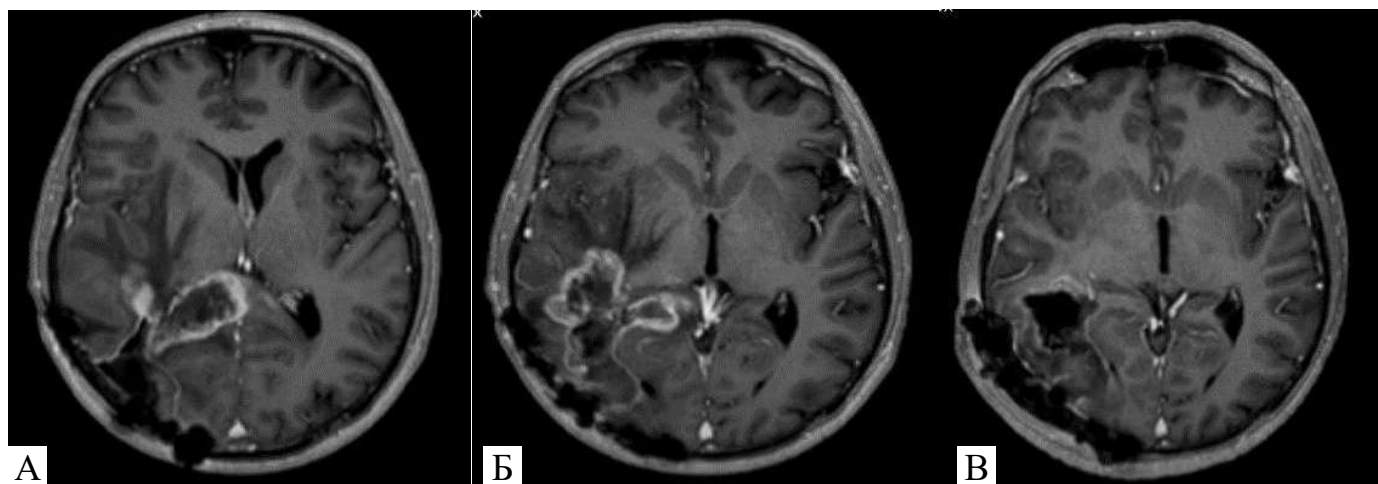
Використання радіосенсибілізації підвищило радіочутливість пухлин та дало прийнятні результати лікування. Протягом тижня було отримано ранню відповідь на СРХ з радіосенсибілізацією (рис. 5).

При великих розмірах вогнищ мГБМ ми розділили лікування на кілька фракцій.

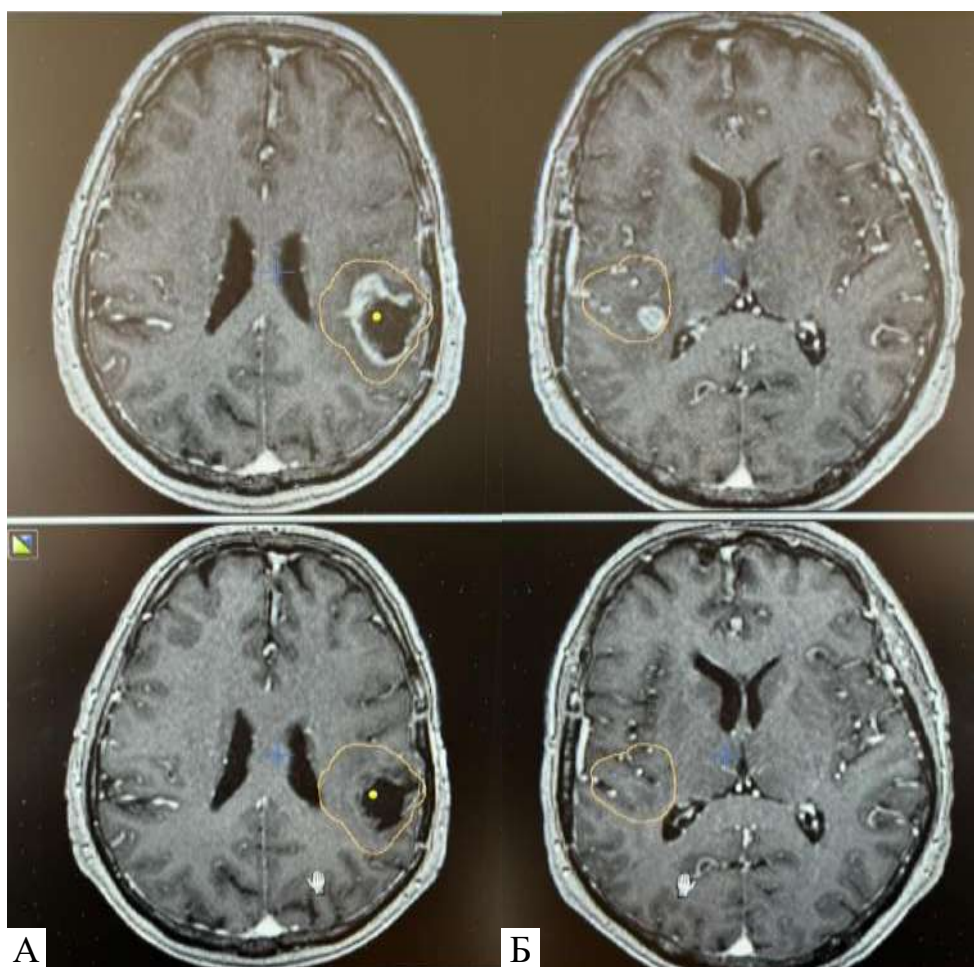
Проводили СРХ максимально за 5 фракцій (рис. 6).

Кисень продемонстрував себе як ефективний радіосенсибілізатор при неоперабельних гліобlastомах з мультифокальним ростом. Крім того, відсоток післяпроменевого радіаційних явищ після СРХ становив 12,6%, а у

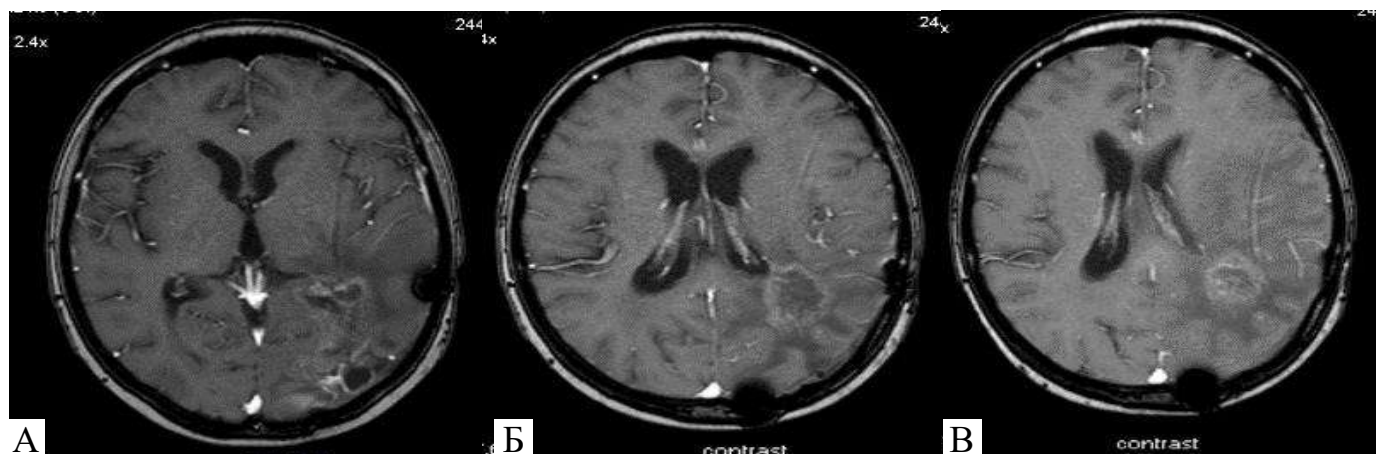




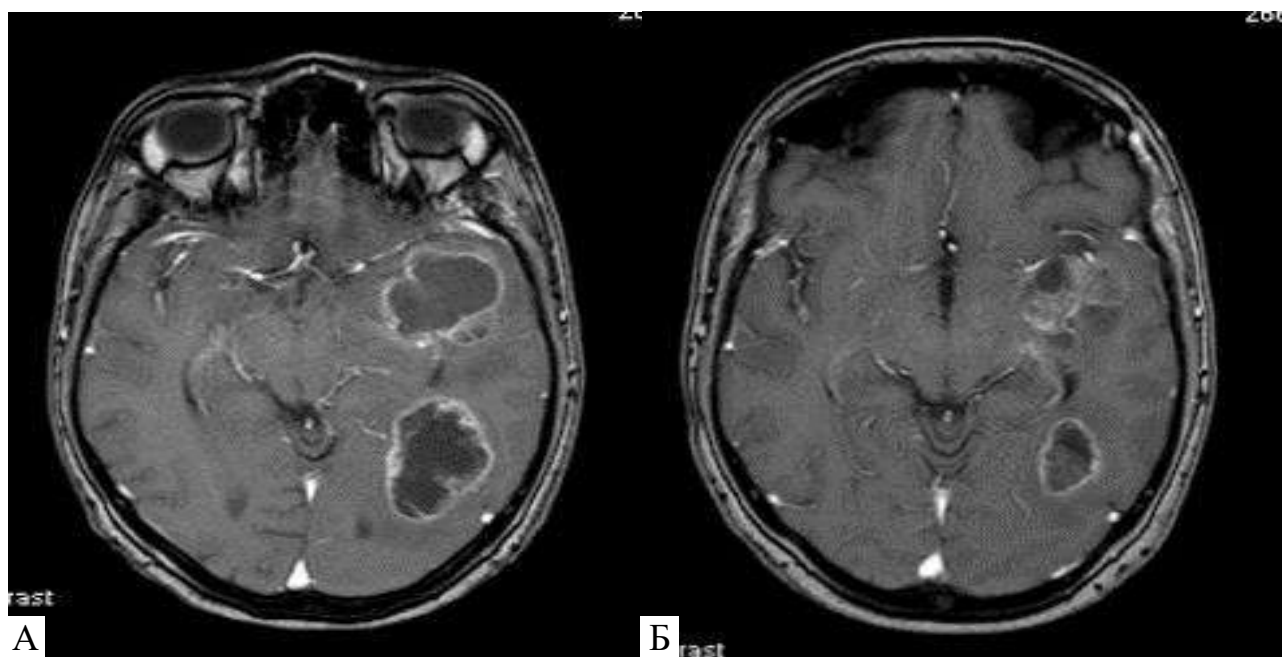
**Рис. 3.** Пацієнт 58 років. У хворого була частково видалена мультифокальна гліобластома. Проведено курс хіміорадіотерапії. Через 8 місяців, за даними МРТ, виявлено рецидив ГБМ. МРТ після хірургічної часткової резекції (А). Рецидив ГБМ (Б). Часткова відповідь на СРХ через 8 місяців (В).



**Рис. 4.** мГБМ лівої задньо-скроневої області (ліворуч) з осередком відсіву в правій скроневої частці (праворуч). МРТ зліва (А) до СРХ (верхня картинка) та через місяць після СРХ (нижня). Зменшення обсягу пухлини на 44,2%. Осередок відсіву праворуч (Б), МРТ до СРХ (верхня картинка) і після СРХ (нижня картинка). Повна регресія вогнища.



**Рис. 5.** Рецидив мГБМ лівої тім'яно-потиличної області. СРХ з радіосенсибілізацією. МРТ після операції (А). Рецидив за даними T1ЗЗ (Б). Зменшення розмірів осередку рецидиву мГБМ через 2 місяці після СРХ+O<sup>2</sup> (В).



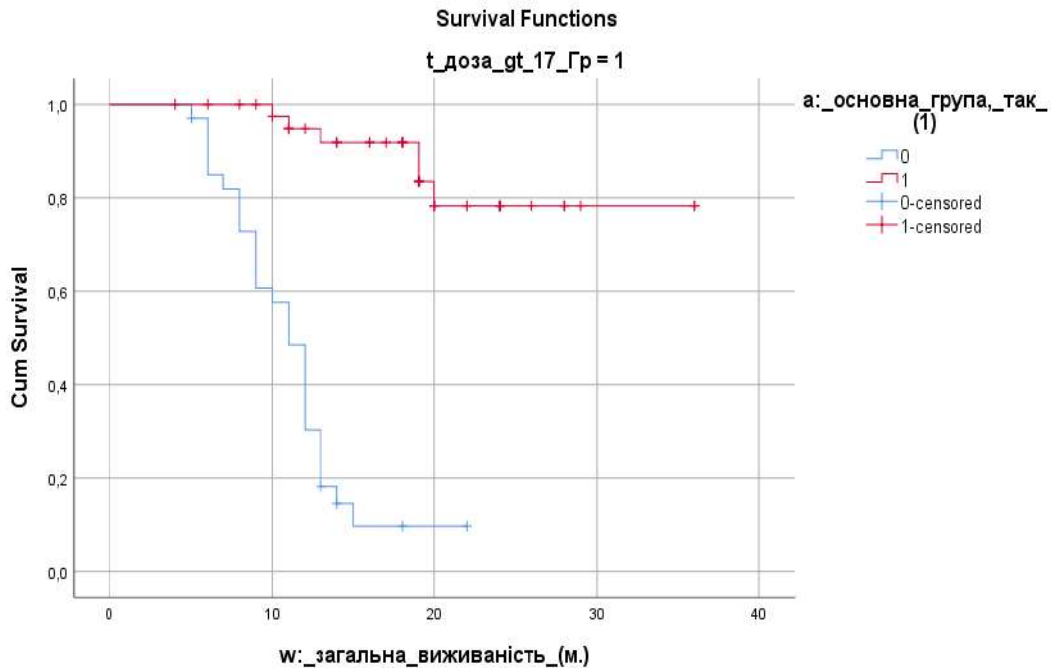
**Рис. 6.** Рецидив мГБМ лівої скроневої ділянки. СРХ з радіосенсибілізацією. МРТ СРХ (А). МРТ після СРХ+O<sup>2</sup> 5 фракції по 8 Гр (Б). Зменшення розмірів осередку рецидиву мГБМ через місяць на 68,6%.

хворих, з радіосенсибілізатором, цей показник склав лише 6,7%.

Серед достовірних факторів, які за даними Карлан-Меєр позитивно вплинули на показники середнього загального виживання (СЗВ) була доза радіохірургічного лікування. Так при дозі >17 Гр загальне виживання в основній групі склало 22,9 місяців, при дозі < 17Гр лише 10,9 місяців,  $X^2=49,6$  ( $p<0,0001$ ). (рис.7).

Також достовірним фактором в основній та контрольній групах, що впливали на СЗВ, був обсяг пухлини, що опромінювався. Так, СЗВ при обсязі пухлини менш ніж 2,9 см<sup>3</sup>, в основній групі склала 22,9 місяців, а в групі більш ніж 2,9 см<sup>3</sup>, лише 15,2 місяців,  $X^2=49,6$  ( $p<0,0001$ ).

Крім того, предиктором ефективності радіохірургічного лікування, були показники BOLD оксигенації. СЗВ, хоч і не була статис-

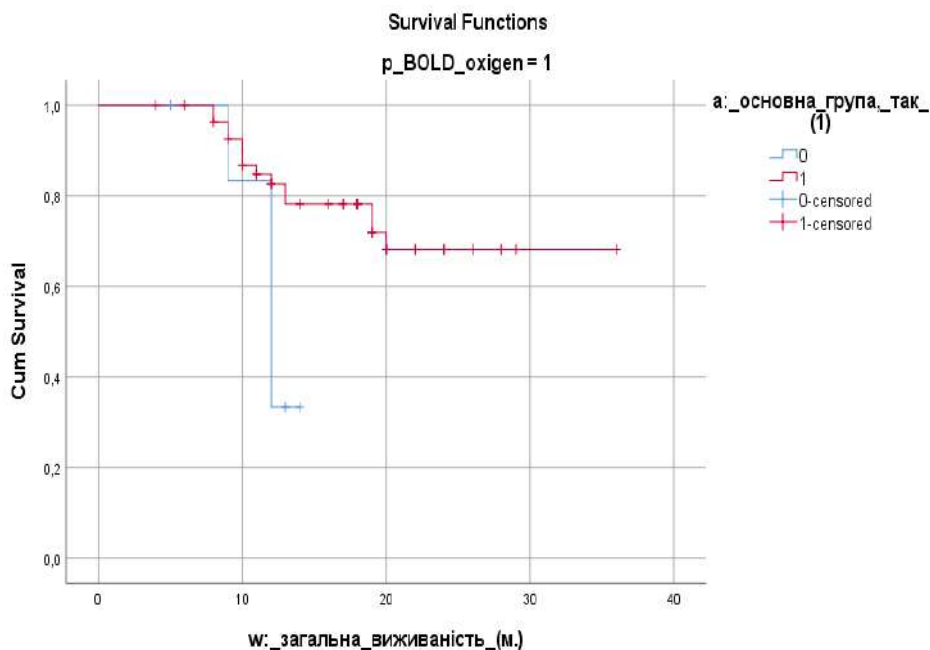


**Рис. 7.** Медіана загальної виживаності в основній та контрольній групах із дозою лікування більш 17 Гр.

тично значима, становила у основній групі 27,6 місяців, а в контрольній групі – 12,1 місяців,  $X^2=5,20$  ( $p<0,022$ ) (рис. 8).

Ефективність лікування з радіосенсибілізацією в цілому підтверджували дані СЗВ; середня загальної виживання становила в

основній групі  $20,8\pm 1,3$  (95%DI:18,3-23,4), в контрольній:  $11,0\pm 0,63$  (95%DI:10,0-12,5)  $X^2=42,0$  ( $p<0,0001$ ) і дані безрецидивного виживання в основній та контрольній групах, які склали відповідно 18,9 і 8,3 місяців,  $X^2=49,3$  ( $p<0,0001$ ). (рис. 9, 10).



**Рис. 8.** Загальна виживаність в основній і контрольній групах з урахуванням показників BOLD оксигенації.

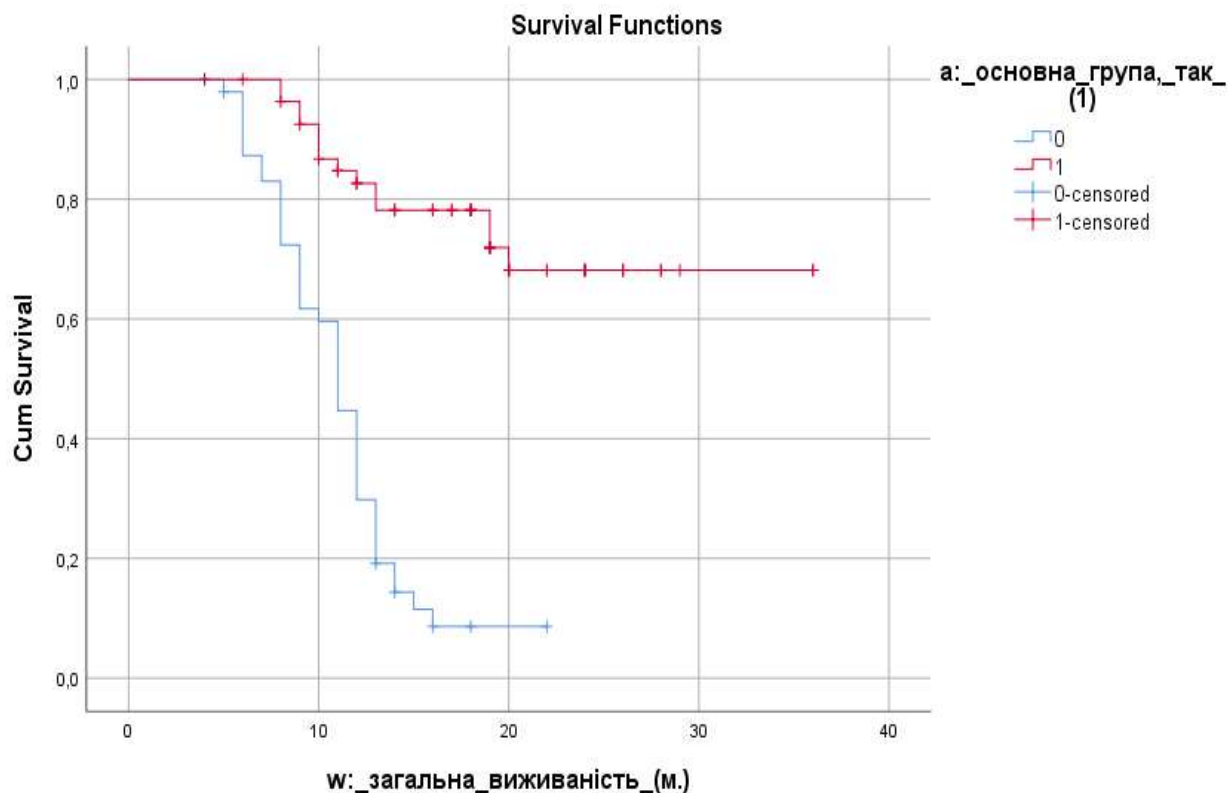


Рис. 9. СЗВ в основній і контрольній групах.

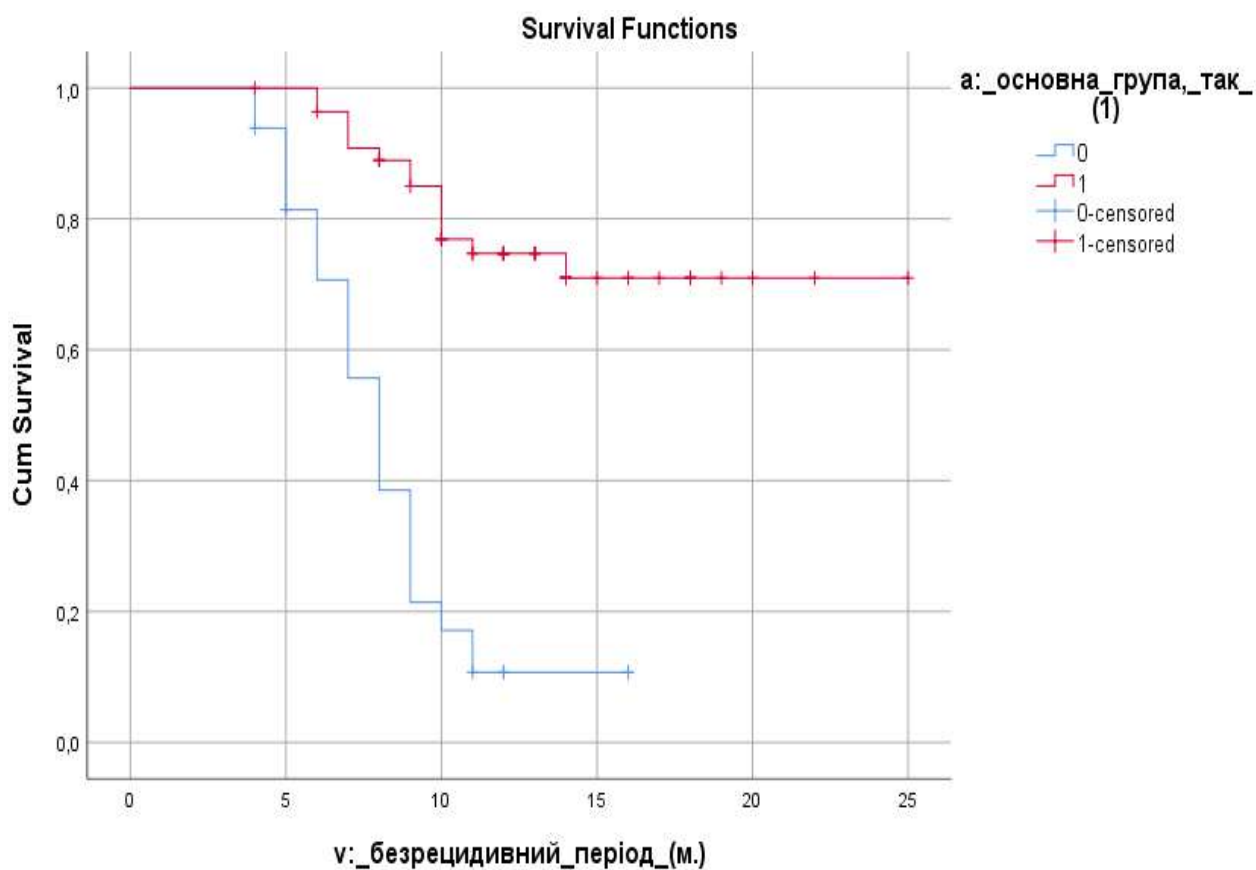


Рис. 10. СБВ в основній і контрольній групах.

Таким чином, проведення стереотаксичної радіохірургії на вогнище рецидиву мГБМ є найбільш ефективним методом лікування і практично безальтернативним, так як опромінення всього мозку мало ефективно при мГБМ та некоректно при невеликому одиничному осередковому ураженні і загрожує когнітивними порушеннями.

Радіосенсибілізація киснем при проведенні СРХ гіпоксичних радіорезистентних ГБМ, покращує на 60,0% показники загального та на 53,3% безрецидивного виживання в порівнянні з контрольною групою, а кисень є потужний радіосенсибілізатор, який підвищує радіочутливість пухлинних клітин, шляхом збільшення кисневої насиченості гіпоксичних клітин.

Прогноз ГБМ, незважаючи на мультимодальні методи лікування, включаючи хірургію, променеву терапію та хіміотерапію, залишається несприятливим [2]. Тому було вивчено такі підходи, як хірургічне втручання до СРХ, або СРХ з додатковими варіантами лікування, що призвело до різних показників виживання [11]. Незалежні предиктори виживання у пацієнтів з мГБМ, які отримували СРХ, були оцінені для визначення їх впливу на середнє загальне віжування, включаючи дозу, обсяг пухлини, та вік. У деяких дослідженнях оцінювали результати лікування, які отримували опромінення при мГБМ, з радіосенсибілізацією, і без неї. Так за даними [7] показники загальної виживання з радіосенсибілізацією збільшилися з 50% до 63%, медіана ЗВ склала 16,1 місяця, а медіана БВ - 8,0 місяців, Модель регресії пропорційних ризиків, що включала лікування, гістопатологію, вік та обсяг хірургічного втручання, продемонструвала, що лікування за допомогою радіосенсибілізації було включено до найкращої моделі тільки для групи пацієнтів з гліобластомою (відношення ризиків 0,83).

## Висновки

Проведення стереотаксичної радіохірургії на вогнище рецидиву мГБМ є найбільш ефективним практично безальтернативним.

Опромінення всього мозку малоефективне при мГБМ та некоректно при невеликому одиничному осередковому ураженні і загрожує когнітивними порушеннями.

Радіосенсибілізація киснем при проведенні СРХ гіпоксичних радіорезистентних мГБМ, покращує на 60,0% показники загального та на 53,3% безрецидивного виживання в порівнянні з контрольною групою.

**Інформація про джерела фінансування досліджень:** фінансування дослідження здійснювалося за рахунок власних коштів.

**Інформація про конфлікт інтересів:** конфлікту інтересів немає.

**Заява про внесок авторів:** Грязов А.Б. (<https://orcid.org/0000-0003-1785-6705>) – концептуалізація, методологія, дослідження; Івчук В.П. (<https://orcid.org/0000-0002-9640-9016>) – курація даних, перевірка; Козаренко Т.М. (<https://orcid.org/0000-0002-0838-9773>) – написання, рецензування та редагування; Щербіна О.В. (<https://orcid.org/0000-0001-9987-1014>) – візуалізація.

## Література

1. Ali MY, Oliva CR, Noman ASM, Allen BG, Goswami PC, Zakharia Y, Monga V, Spitz DR, Buatti JM, Griguer CE. Radioresistance in Glioblastoma and the Development of Radiosensitizers. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 3;12(9):2511. doi: 10.3390/cancers12092511. PMID: 32899427; PMCID: PMC7564557.
2. Arpa D, Parisi E, Ghigi G, Cortesi A, Longobardi P, Cenni P, Pieri M, Tontini L, Neri E, Micheletti S, Ghetti F, Monti M, Foca F, Tesei A, Arienti C, Sarnelli A, Martinelli G, Romeo A. Role of Hyperbaric Oxygenation Plus Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in Recurrent High-Grade Glioma. *Front Oncol*. 2021 Mar 30;11: 643469. doi: 10.3389/fonc.2021.643469. PMID: 33859944; PMCID: PMC8042328.
3. Bunevicius A, Sheehan JP. Radiosurgery for Glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am*. 2021 Jan;32(1):117-128. doi: 10.1016/j.nec.2020.08.007. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33223020.
4. Evans SM, Jenkins KW, Chen HI, Jenkins WT, Judy KD, Hwang WT, Lustig RA,

Judkins AR, Grady MS, Hahn SM, Koch CJ. The Relationship among Hypoxia, Proliferation, and Outcome in Patients with De Novo Glioblastoma: A Pilot Study. *Transl Oncol.* 2010 Jun 1;3(3):160-9. doi: 10.1593/tlo.09265. PMID: 20563257; PMCID: PMC2887645.

5. Fan Q, Tang CY, Gu D, Zhu J, Li G, Wu Y, Tao X. Investigation of hypoxia conditions using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging measurements in glioma models. *Oncotarget.* 2017 May 9;8(19):31864-31875. doi: 10.18632/oncotarget.16256. PMID: 28418866; PMCID: PMC5458254.

6. Fetcko K, Lukas RV, Watson GA, Zhang L, Dey M. Survival and complications of stereotactic radiosurgery: A systematic review of stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent high-grade gliomas. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(43):e8293. doi: 10.1097/MD.00000000000008293. PMID: 29068998; PMCID: PMC5671831.

7. Mathen P, Rowe L, Mackey M, Smart D, Tofilon P, Camphausen K. Radiosensitizers in the temozolomide era for newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Pract.* 2020 Jun;7(3):268-276. doi: 10.1093/nop/npz057. Epub 2019 Nov 30. PMID: 32537176; PMCID: PMC7274183.

8. Regev O, Merkin V, Blumenthal DT, Melamed I, Kaisman-Elbaz T. Tumor-Treating Fields for the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract.* 2021 Apr 20; 8(4): 426-440. doi: 10.1093/nop/npab026. PMID: 34277021; PMCID: PMC8278345.

9. Shah JL, Li G, Shaffer JL, Azoulay MI, Gibbs IC, Nagpal S, Soltys SG. Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Radiotherapy for Glioblastoma. *Neurosurgery.* 2018 Jan 1;82(1):24-34. doi: 10.1093/neuros/nyx115. PMID: 28605463. doi: 10.1093/neuros/nyx115.

10. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 8. PMID: 29251870.

11. Wang P, Gong S, Pan J, Wang J, Zou D, Xiong S, Zhao L, Yan Q, Deng Y, Wu N, Liao B. Hyperbaric oxygen promotes not only glioblastoma proliferation but also chemosensitization

by inhibiting HIF1 $\alpha$ /HIF2 $\alpha$ -Sox2. *Cell Death Discov.* 2021 May 13;7(1):103. doi: 10.1038/s41420-021-00486-0. PMID: 33986256; PMCID: PMC8119469.

## СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОХІРУРГІЯ З РАДІОСЕНСІБІЛІЗАЦІЄЮ ПУХЛИНИ КИСНЕМ У ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВНИХ МУЛЬТИФОРМНИХ ГЛІОБЛАСТОМ

*А.Б. Грязов, В.П. Івчук,  
Т.М. Козаренко,  
О.В. Щербіна*

Мультиформна гліобластома (мГБМ) є найчастішим і найбільше первинним злоякісним новоутворенням центральної нервової системи. Незважаючи на сучасні стандартні протоколи терапії, такі як агресивна хірургічна резекція, променева терапія та хіміотерапія, агресивний характер мГБМ призводить до низького виживання. Це великою мірою зумовлено її радіорезистентністю, внаслідок гіпоксії пухлинних клітин, які є стійкими до різних схем хіміотерапії, у тому числі до променевої терапії.

**Мета** – оцінити ефективність стереотаксичної радіохірургії (СРХ) рецидиву у пацієнтів з мГБМ після хірургічної резекції та хіміотерапії, з використанням радіосенсибілізації киснем.

**Матеріали та методи.** В дослідження включено 26 пацієнтів з рецидивом мГБМ, яким проведена СРХ, з радіосенсибілізацією киснем. 12 хворих становили контрольну групу, без радіосенсибілізації. В дослідженні в першу чергу визначали роль радіосенсибілізації пухлини киснем, дози СРХ, обсягу пухлини, та ступеню оксигенації за даними МРТ (програми BOLD). Оксигенація здійснювалася за допомогою оксигенатора «Оху 6000». Ефективність СРХ оцінювали за показниками загального та безрецидивного виживання, а також за ступенем токсичності лікування.

**Результати.** У пацієнтів, які отримали СРХ з використанням радіосенсибілізації, медіана загальної виживаності склала 20

місяців порівняно з тими, хто отримав СРХ без неї – 12 місяців. Безрецидивна виживаність (БВ) в досліджуваній групі склала 15 місяців, проти 8 в контрольній ( $p = 0,004$ ;  $X^2 = 8,166$ ).

**Висновок.** СРХ досить ефективна та надійна стратегія при лікуванні рецидиву мультиформної гліобластоми після хірургічної резекції пухлини та хіміопроменевої терапії. Радіосенсибілізація киснем при проведенні СРХ гіпоксичних радіорезистентних гліобластом, покращує на 60,0% показники загального та на 53,3% безрецидивного виживання в порівнянні з контрольною групою. Кисень є потужним радіосенсибілізатором, який значно підвищує радіочутливість пухлинних клітин, шляхом збільшення кисневої насиченості гіпоксичних клітин.

**Ключові слова:** мультиформна рецидивна гліобластома, стереотаксична радіохірургія, радіосенсибілізація, виживання.

## STEREOTACTIC RADIOSURGERY WITH OXYGEN RADIOSENSITIZATION IN THE TREATMENT OF MULTIFORME GLIOBLASTOMA

*A.B. Gryazov, V.P. Ivchuk,  
T.M. Kozarenko, O.V. Shcherbina*

Glioblastoma multiforme (mGBM) is the most frequent and most primary malignant neoplasm of the central nervous system. Despite current standard treatment protocols such as aggressive surgical resection, radiation therapy, and chemotherapy, the aggressive nature of mGBM results in poor survival. This is largely due to its radioresistance, due to the hypoxia of tumor cells, which are resistant to

various chemotherapy regimens, including radiation therapy.

**Purpose.** To assess the effectiveness of radiosurgical treatment of recurrence in patients with mGBM after surgical resection and chemotherapy, using oxygen radiosensitization.

**Materials and methods.** Our study included 26 patients with relapsed mGBM who underwent SRS with oxygen radiosensitization. 12 patients were the control group, without radiosensitization. The study primarily determined the role of oxygen radiosensitization of the tumor, the dose of radiosurgical treatment, the volume of the tumor, and the degree of oxygenation according to MRI data (BOLD programs). Oxygenation was carried out using the Oxy 6000 oxygenator. The effectiveness of radiosurgical treatment was assessed by overall and recurrence-free survival, as well as by the degree of treatment toxicity.

**The results.** Median overall survival (OSS) was 20 months in patients who received SRS with radiosensitization compared with 12 months in those who received SRS without radiosensitization. Relapse-free survival (FFS) in the study group was 15 months, against 8 in the control group ( $p = 0.004$ ;  $X^2 = 8.166$ ).

**Conclusion.** SRS is a fairly effective and reliable strategy in the treatment of recurrence of glioblastoma multiforme after surgical resection of the tumor and chemoradiotherapy. Radiosensitization with oxygen during SRS of hypoxic radioresistant glioblastomas improves overall survival by 60.0% and recurrence-free survival by 53.3% compared to the control group. Oxygen is a powerful radiosensitizer that significantly increases the radiosensitivity of tumor cells by increasing the oxygen saturation of hypoxic cells.

**Key words:** multiforme recurrent glioblastoma stereotactic radiosurgery, radiosensitization, survival.

## Ultrasound characteristics of tonsils in children with tonsillitis

**B.A. Tarasyuk<sup>1</sup>, A.O. Martynov<sup>2</sup>,  
I.M. Dykan<sup>1</sup>, I.V. Andrushchenko<sup>1</sup>,  
I.S. Lukyanova<sup>2</sup>, T.A. Grydina<sup>2</sup>,  
V.V. Solodushchenko<sup>1</sup>,  
O.V. Golovchenko<sup>2</sup>,  
G.F. Medvedenko<sup>2</sup>**

SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the NAMS of Ukraine"<sup>1</sup>  
SI "Acad. O. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"<sup>2</sup>

The problem of acute and chronic inflammatory diseases of the lymphopharyngeal apparatus of the pharynx is one of the most urgent in modern clinical medicine. The prevalence of pathology in the world is from 2 to 15 % of the entire population. The disease is especially common among children: 50 % of patients are between the ages of 5 and 15, and the majority of them are of early school age. Patients with newly discovered diseases of the tonsils and adenoids constitute a significant proportion of outpatients of both otolaryngologists and pediatricians, and the diagnosis of the lymphopharyngeal pharynx apparatus diseases is 19-20 % of the cases among the twenty diagnoses most often established by otorhinolaryngologists [1]. Up today, tonsillitis (T) is a widespread disease that is observed in all age groups, has a tendency to become chronic and is accompanied by periodic exacerbations of the inflammatory process. Most often, acute disease manifestations are observed in patients aged 1 to 3 years. This very process, thanks to viral and bacterial inflammation, can be the trigger for many complications from the cardiovascular system, connective tissue and kidneys. It is known that the tonsils have a structure similar to other lymphatic organs and perform two important functions hematopoietic (lymphopoiesis) and protective (barrier). The follicular apparatus, which is located in tonsils, is the main lymphatic barrier that neutralizes infectious agents that enter the mucous membranes from the external environment. Although T usually begins superficially as an acute bacterial or viral infection, it can progress to the development of

a life-threatening abscess [2]. However, when infectious agents are neutralized in tonsils, an immunobiological restructuring of the body and the development of active immunity occur. This is due to the point of view that it is undesirable to perform a tonsillectomy before the age of 6 years, because the main phase of the body's immune defense mechanism occurs precisely in this period of the child's life, when the palatine tonsils are in a physiologically hyperplastic stage [8].

One of the important reasons for studying tonsils is also that enlarged palatine and adenoid Ts represent the most common cause of obstructive sleep apnea in children, which is present in 12 % to 15 % of children worldwide and especially in preschool patients (3-5 years) [3, 5]. The attention of doctors to this pathology is explained by the fact that obstructive sleep apnea in children can cause such clinical manifestations as: excessive daytime sleepiness, hyperactivity, attention during learning, hearing loss, inharmonious physical development. This substantiates the necessity and importance of monitoring the condition of tonsils in children older than 3 years. Therefore, for the completeness of the characterization of T clinical manifestations, it is important to study the morpho-functional state of tonsils with the involvement of non-invasive methods of radiation diagnostics, in particular, ultrasound.

Of course, like any inflammation, T is accompanied by a reaction of the lymph nodes (submandibular and cervical). The morphological characteristic of their condition also characterizes the level of spread of inflammation.



The purpose is to determine the ultrasound criteria of the tonsils structure in normal children and with T with percutaneous high-frequency ultrasound.

## Material and Methods

67 children aged 6 to 18 years were investigated. Of them, 19 children were in the control group (CG) and 48 were children with T. Distribution by gender: 34 boys and 33 girls. All patients were consulted by an otorhinolaryngologist and a pediatrician. If necessary, a laboratory examination was carried out.

Sonograms were obtained with real-time Aplio 500 (Cannon Medical Systems) and MyLab Twice (Esaote) diagnostic systems, linear transducers with a frequency greater than 8 MHz.

The investigations were carried out by 3 doctors of ultrasound diagnostics with experience in their specialty of more than 5 years. Patients were examined in supine position; they did not need special training. Percutaneous approach was applied [7].

Scanning of the neck submandibular region was performed in the coronal and sagittal planes to obtain transverse and longitudinal images of the tonsils. The state of vascularization of the capsule and, directly, the tonsils tissue was assessed with Color Doppler mapping (CDM) by the number of colored pixels.

Statistical processing of quantitative indicators was carried out with Microsoft Excel 2010

(license number 02260-018-0000106-48794) and Statistica 6.1 (serial number AGAR909E-415822FA) with the determination of the arithmetic mean (M), standard error (m), Student's test [1].

All patients entered the study after informed written consent for planned clinical, radiological, laboratory and therapeutic measures. The study was conducted in accordance with the principles of bioethics set forth in the World Medical Association's Helsinki Declaration – "Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects" and "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights" (UNESCO).

## Results and their discussion

The main results of the study are presented in Table 1. In CG, the ultrasound structure of the tonsils was characterized by clear contours, "striped" structure (86.9 %) – alternating hypoechoic and isoechoic layers (thickness – no more than 1.5 mm each). In addition, isolated small (up to 1.5 mm) echo-positive structures were identified against the background of the organ tissue in the CG, which represented the contents of lacunae – so-called "crusts" or tonsillar stones (15.8%) (Fig. 1).

Single colored loci (as a manifestation of increased blood flow, which is a typical mani-

**Table 1.**  
*Ultrasound characteristics of tonsils in tonsillitis structure.*

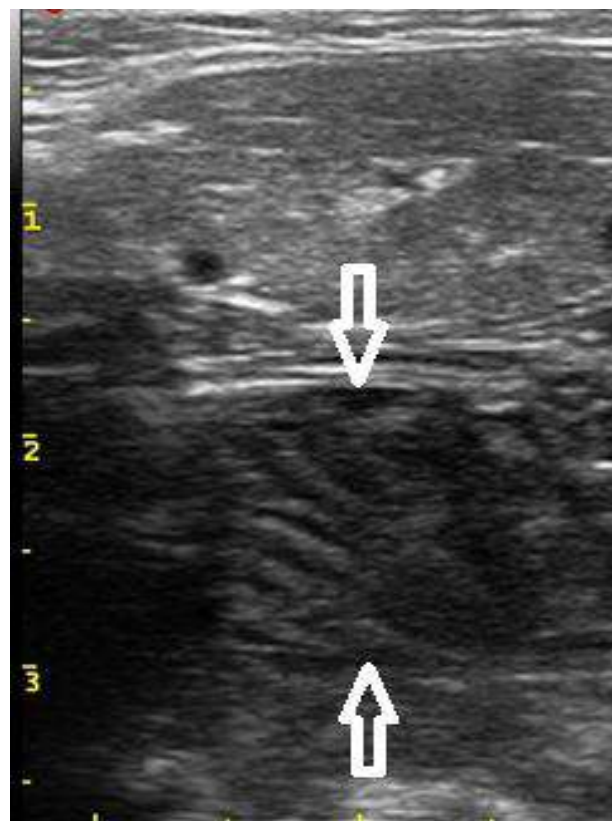
US indicators		Control Groups		Patients with T	
		abs	%	abs	%
Structure	striped	17	89,4	23	47,9
	hypoechoic	1	5,2	11	23
	hyperechoic	1	5,2	14	29,1
Hyperechoic inclusions		3	15,8	20	86,9
Capsule state	thickened	3	15,8	35	72,9
	not changed	16	84,2	13	27,1
Capsule vascularization	increased	5	26,3	40	83,3
	not changed	14	73,7	8	16,7
Increased size of submandibular lymph nodes		4	21	42	87,5

festation of inflammation) were registered with CDM, which were observed mainly around the capsule (fig. 2). Submandibular lymph nodes were enlarged ( $13.6\pm 2.4 \times 6.5\pm 1.3$  mm) in only 21 % of CG children, but they had no structural changes (Fig. 3, 4).

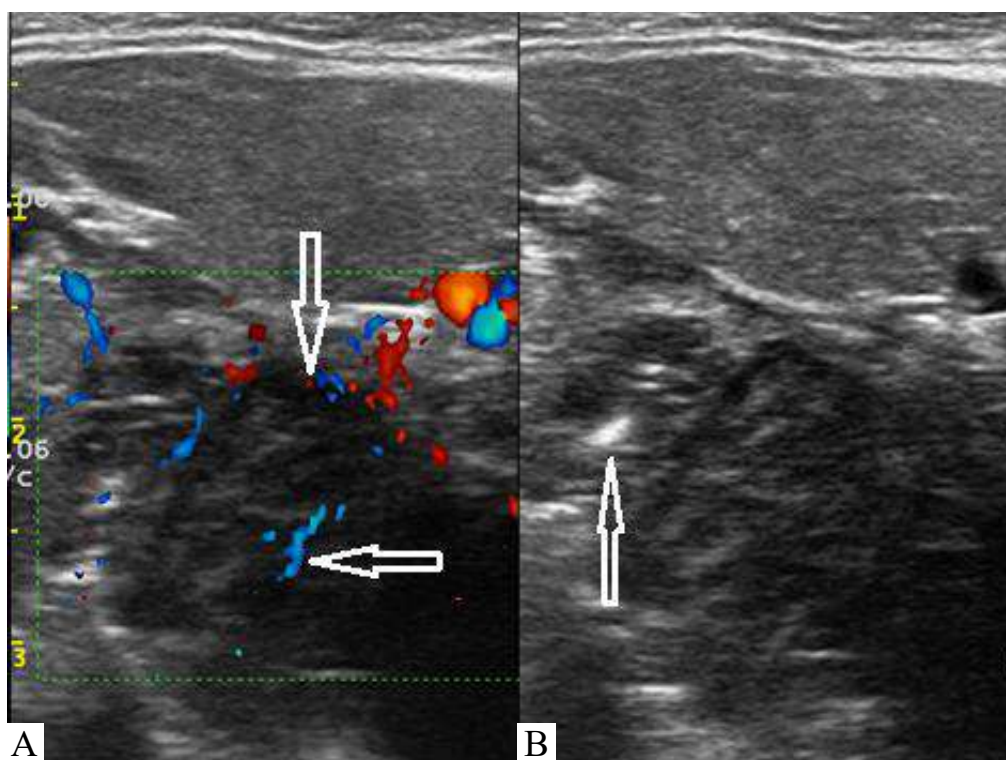
At T, the echographic changes were more pronounced, which is explained by repeated acute inflammation of tonsils in patients in the anamnesis.

Primarily, this concerned the changes in the echographic structure of tonsils, namely: a decrease in “striping” (47.9 %), an increase in the percentage of hypoechoic (23 %) and hyperechoic according to the structure of tonsils (29.1 %), the presence of a greater number of echopositive inclusions (86.9 %) and increased vascularization of the capsule (83.3 %).

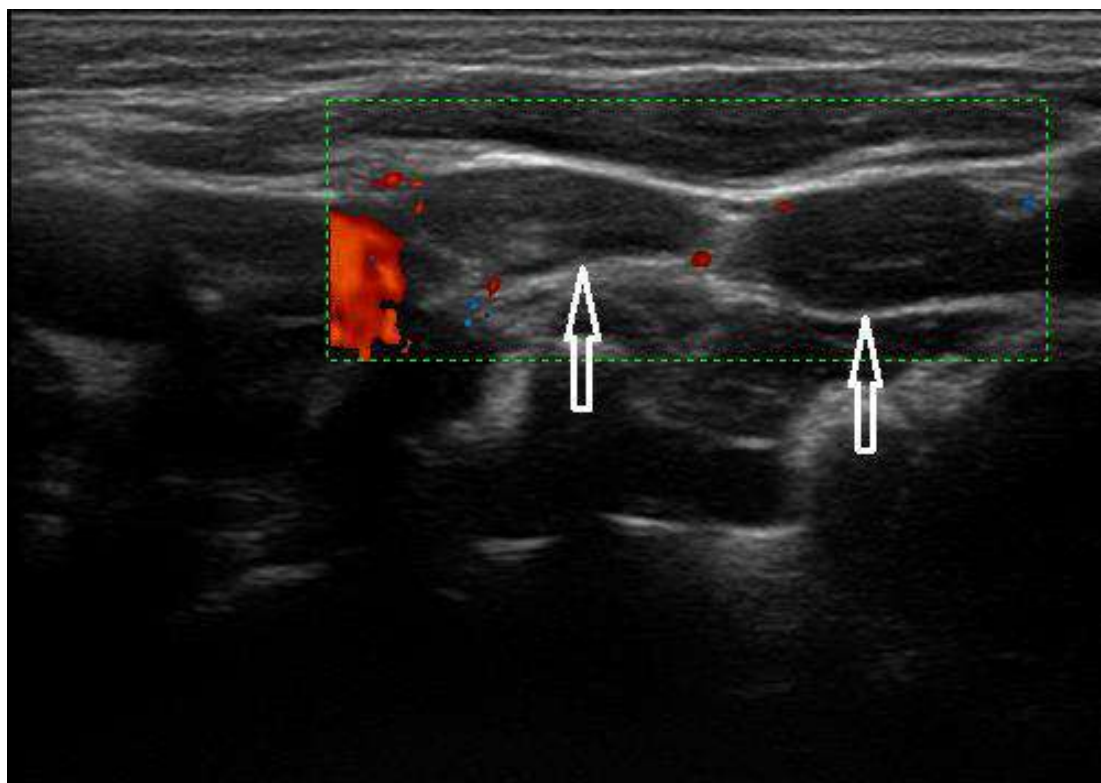
At T, the echographic dimensions of the tonsils increased ( $17.6\pm 2.8$  mm longitudinal and  $15.4\pm 1.9$  mm transverse dimensions) in 87.5 % of patients. An increase in size and increased vascularization of the submandibular lymph nodes (87.5 %) was also typical. At the same time, there was no change in their anatomical ultrasound structure.



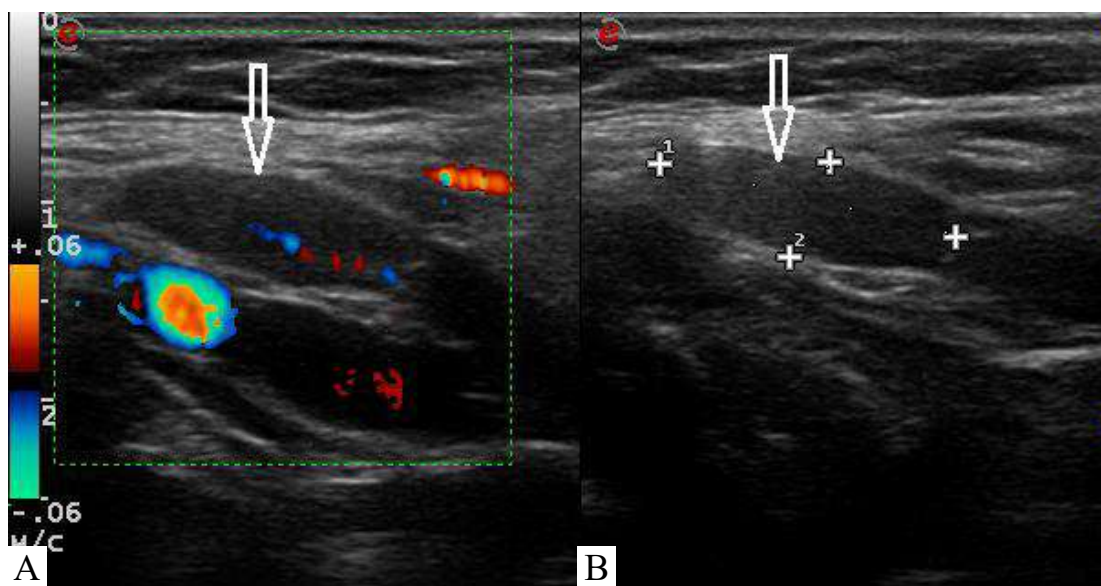
**Fig. 1.** *Ultrasound structure of a healthy child tonsil (the borders of the organ are indicated by arrows).*



**Fig. 2.** *Echogram of the tonsil with T. A – increased vascularization of the capsule and tissue of the tonsil (arrows); B – the presence of an echo-positive structure in the tonsil crypt.*



**Fig. 3.** Echogram of normal submandibular lymph nodes; at CDM – the absence of colored pixels (arrows).



**Fig. 4.** Echogram of submandibular lymph nodes in tonsillitis (indicated by arrows): A – with CDM – single colored pixels; B – during B-scanning.

Regarding the size of tonsils, there is the commonly applied by clinicians classification according to Brodsky L. [4], which is based on the visual assessment of the tonsils volume in percentages relative to the oropharyngeal airway: 1st degree

$\leq 25\%$ ; 2d degree – 26-50 %; 3rd degree – 51-75 %; 4th degree  $> 75\%$ . There are attempts to objectify this classification with the help of ultrasound examination [9], which, to some extent, supplements the information about tonsils condition.

It is worth noting that the use of high-frequency ultrasound to determine the size of tonsils correlates with postoperative measurement data, which indicates the objectivity of the ultrasound examination method [7]. Also, the lifetime study of tonsils can provide a more detailed picture of their structural changes at T. Thus, chronic T is also diagnosed by histological materials obtained during tonsillectomy based on the following criteria, which were observed in almost all patients with chronic T, namely: the presence of light or moderate lymphocytic infiltration in the surface epithelium; the presence of abscess, which leads to the surface epithelium defect (Ugras abscess); diffuse lymphocytic infiltration, which leads to a defect of the surface epithelium. These phenomena are observed in 97 and 93 vs 25 and 5 % in chronic T and chronic adenotonsillar hypertrophy, respectively [11]. That is, histological structural changes in T are also confirmed by echography, which was demonstrated in our study.

Clinicians, focusing on the measurements of tonsils sizes, pay more attention to their structure, mostly in acute inflammatory processes and tumor lesions [6, 9, 10], unfortunately ignoring the radiological diagnostic changes at T.

**Conclusions.** Sonographic signs of T in children are characterized not only by an increase in the size of the tonsils, but also by significant changes in their internal structure.

The method of transcutaneous high-frequency ultrasound can be the method of choice for the diagnosis of T and the supplement in investigation of children with this pathology.

**Conflict of interest information.** The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

### УЛЬТРАЗВУКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ МИГДАЛИКІВ У ДІТЕЙ ПРИ ТОНЗИЛІТІ

*Б.А. Тарасюк, А.О. Мартинов, І.М. Дикан,  
І.В. Андрущенко, І.С. Лук'янова,  
Т.А. Гридина, В.В. Солодущенко,  
О.В. Головченко, Г.Ф. Медведенко*

**Мета** – визначити ультразвукові критерії будови мигдаликів у дітей в нормі та при Т за допомогою черезшкірної високочастотної ехографії.

Обстежено 67 дітей віком від 6 до 18 років. З них 19 дітей – група контролю (ГК) та 48 – що мали тонзиліт (Т) Сонограми було отримано за допомогою діагностичних систем Aplio 500 (Cannon Medical Systems) та MyLab Twice (Esaote) у реальному час, лінійними датчиками з частотою більшою за 8 МГц. Сканування підщелепної ділянки ший проводилося у коронарних та сагітальних площинах для отримання поперечних та поздовжніх зображень мигдаликів(М).

При Т ехографічні зміни були більш вираженими. В першу чергу це стосувалося змінами ехографічної будови М, а саме: зменшенням «смугастості» (47.9 %), збільшенням відсотка гіпоехогенних (23 %) та гіперехогенних за структурою М (29.1 %), наявністю більшої кількості ехопозитивних включень (86.9 %) та підвищенням васкуляризації капсули (83.3 %). При Т ехографічні розміри мигдаликів збільшувалися (17.6±2.8 поздовжній та 15.4±1.9мм поперечний розміри) у 87.5 % пацієнтів. Типовим також було збільшення розмірів та підсилення васкуляризації підщелепних лімфатичних вузлів (87.5 %).

Таким чином, сонографічні ознаки тонзиліту у дітей характеризуються не лише збільшенням розмірів мигдаликів, але й значними змінами їх внутрішньої структури.

Метод черезшкірної високочастотної ехографії може бути методом вибору щодо діагностики тонзилітів і доповненням при обстеженні дітей з даною патологією.

### ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF TONSILS IN CHILDREN WITH TONSILLITIS

*B. Tarasyuk, A. Martynov, I. Dykan,  
I. Andrushchenko, I. Lukyanova,  
T. Grydina, V. Solodushchenko,  
O. Golovchenko, G. Medvedenko*

The goal is to determine the ultrasound criteria of the structure of the tonsils in healthy children and with T using percutaneous high-frequency ultrasound.

67 children aged from 6 to 18 were examined. 19 children were the control group (CG) and 48– with tonsillitis (T). Linear probe scan-

ning of the submandibular area of the neck was performed in the coronal and sagittal planes to obtain transverse and longitudinal images of the tonsils.

There were more echographic changes in children with T. First of all, this was related to changes in the echographic structure of tonsils, as following: a decrease in “striation” (47.9 %), an increase in the percentage of hypoechoic (23 %) and hyperechoic according to the structure of tonsils (29.1 %), the presence of a larger number of echopositive inclusions (86.9 %) and an increase capsule vascularization (83.3 %). In patients with T, the echographic dimensions of the tonsils increased ( $17.6 \pm 2.8$  longitudinal and  $15.4 \pm 1.9$  mm transverse dimensions) in 87.5 % of patients. An increase in the size and increased vascularization of the submandibular lymph nodes (87.5 %) was also typical.

So, sonographic signs of T in children are characterized not only by an increase in the size of the tonsils, but also by significant changes in their internal structure.

The method of percutaneous high-frequency ultrasound can be the method of choice for the diagnosis of tonsillitis and a supplement when examining children with this pathology.

## Literature

1. Тонзиліт. Клінічна настанова, заснована на доказах. – Міністерство охорони здоров'я України, Державне підприємство Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Українське наукове медичне товариство лікарів оториноларингологів, Українська асоціація сімейної медицини. 2021: 110с. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021\\_639\\_kn\\_tonzylit.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylit.pdf)

2. Bandarkar AN, Adeyiga AO, Fordham MT, Preciado D, Reilly BK. Tonsil ultrasound: technical approach and spectrum of pediatric peritonsillar infections. *Pediatr Radiol*. 2016;

46:1059–1067. DOI: 10.1007/s00247-015-3505-7 PMID: 26637999

3. Biggs SN, Walter LM, Jackman AR, et al. Long-term cognitive and behavioral outcomes following resolution of sleep disordered breathing in preschool children. *PloS ONE*. 2015 Sept; 29:1-19. doi.org/10.1371/journal.pone.0139142

4. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989; 36(6):1551- 1569 [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)36806-7](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)36806-7)

5. Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thoracic Dis*. 2016; 8:224-235. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04

6. Fordham MT, Rock AN, Bandarkar A, Preciado D, Levy M, et al. Transcervical ultrasonography in the diagnosis of pediatric peritonsillar abscess. *Laryngoscope*. 2015; 125:2799–2804. <https://doi.org/10.1002/lary.25354>

7. Kay-Rivest E, Saint-Martin C, Daniel SJ. High-Frequency Ultrasound: A Novel Diagnostic Tool to Measure Pediatric Tonsils in 3 Dimensions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Nov;161(5):856-861. doi: 10.1177/0194599819850139.

8. Kaygusuz I, Godekmerdan A, Karlidağ T, Keleş E, Yalçı Ş, Aral I, Yıldız M. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2003;67(12): 1311-1315. DOI: 10.1016/j.ijporl.2003.07.017 PMID: 14643474

9. Kumar D S, Valenzuela D, Kozak F K, Ludemann J P, Moxham J P, Lea J, Chadha N K. The Reliability of Clinical Tonsil Size Grading in Children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(11):1034-1037. doi:10.1001/jamaoto.2014.2338

10. Secko M, Sivitz A. Think ultrasound first for peritonsillar swelling. *Am J Emerg Med*. 2015 April; 33, 4:A1-A12, 483-606. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.01.031>

11. Uğraş S, Kutluhan A. Chronic tonsillitis can be diagnosed with histopathologic findings. *EUR J GEN MED*. 2008; 5 (2): 95-103. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82585>

## Neuropeptide dalargin: therapeutic potential

M.M. Kolotilov<sup>1</sup>, K.Є. Pechkovsky<sup>2</sup>,  
T.O. Timokhina<sup>2</sup>, I.M. Pechkovska<sup>3</sup>

Institute of Nuclear Medicine  
and Diagnostic Radiology  
of NAMS of Ukraine, Kyiv<sup>1</sup>  
Bogomolets National  
Medical University, Kyiv<sup>2</sup>  
Private higher educational institution  
«Kyiv Medical University», Kyiv<sup>3</sup>

In the fundamental reference books on clinical pharmacology the description of the real spectrum of pharmacological and therapeutic activity of a medicinal product (MP) is under-represented.

Every year, for a long time, in the process of painstaking research work, our knowledge expands on the true spectrum of therapeutic activity of one or another MP. However, these results practically do not penetrate from journal articles, abstracts of dissertations, theses into reference books on clinical pharmacology. It is enough to investigate the revised (!) and supplemented (?) editions of the domestic **Compendium - Medicinal Products** (an annual guide in 2 volumes, which summarizes information about drugs registered in Ukraine). Information about MP exactly corresponds but does not go beyond the Instructions for the medical use of a particular MP.

**Reprofiling** or repositioning of MP used in medical practice - the trend under the new adequate unambiguously understood term existed earlier (the use of known MP for a new purpose) [7,25]. Reprofiling corresponds to the idea of the existence of society at the present time - the transition from excessive consumption of resources to their rational use and competent modification / conversion [25].

In radiological pharmacology, MP repurposing covers the search for MP [24], for example, those with radioprotective activity, among known and widely used MP (ibuprofen, silymarin, acetylsalicylic acid, vitamin D3, indomethacin, succinic acid, caffeine, heparin, melatonin, metformin, pentoxifylline) [2].

**The object of the article** is to draw attention to the real therapeutic potential of the neu-

ropeptide dalargin as a means of radiological pharmacology within the framework of drug reprofiling, to give some examples of its clinical use that are not covered by domestic reviews [15,19].

Dalargin is a synthetic analogue of the endogenous regulatory neuropeptide leucine-enkephalin and has the following structure: Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg. The drug to some extent has wound healing, reparative, anti-inflammatory, antioxidant, lymphogenic, hypotensive, antiarrhythmic, endothelioprotective, cardioprotective, pulmoprotective, hepatoprotective, pancreatoprotective, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic, antihypoxic, antiischemic, analgesic, antidepressant, anti-stress, immunomodulatory, anticarcinogenic, antitumor, antimetastatic, arteriolo- and venodilating action; normalizes the activity of neuroendocrine subsystems: hypothalamic-pituitary-adrenal, sympathetic-adrenal; increases the glomerular filtration rate of the kidneys, significantly reduces the release of pro-inflammatory cytokines, prevents the development of acute respiratory distress syndrome [1,3,4, 6-18, 20-23]. The list of effects of dalargin makes it possible to formulate and predict new effects not listed above.

Described an effective use of dalargin in the following diseases and conditions [1, 3, 4, 6-18, 20-23]: **peptic ulcer of the stomach and duodenum, ulcerative colitis**, acute pancreatitis, **purulent peritonitis**, myocardial infarction. heart attack, chronic bronchitis, **mental disorders of alcoholic genesis, obliteration diseases of the lower extremities**, sensorineural hearing loss, psoriasis, burns, combined radiation injury, hemorrhagic shock, sluggish

healing wounds, sexual dysfunction, shockogenic mechanical trauma, coronavirus pneumonia, bone fractures, keratitis, eye burns after aerosols lachrymators, retinitis pigmentosa. Allocate those diseases that are indicated in the instructions for the drug (registration certificate No. UA/9163/01/01) and for example fundamental reference books on medicines [5].

Intravenous administration of MP in doses of 1 or 5 mg is accompanied by a short-term sensation of heat in the face, heaviness in the back of the head, and a lump in the throat. Sensations are not pronounced and completely disappear after 1-2 minutes after administration. Intravenous administration of dalargin at a dose of 10 mg causes a significant decrease in blood pressure from 130/85 to 100/65 mm. rt. Art. 10 minutes after injection with normalization of pressure by the 25th minute. Using the radioimmune method, wasn't possible to commit significant amounts of dalargin in just 2 minutes after its administration at doses of 1 and 5 mg. After administration of 10 mg of the drug at the 2nd minute, the concentration of dalargin was 50 ng/ml; was below 0.5 ng/ml. At doses above 0.5 mg/kg, the drug crosses the blood-brain barrier, producing classic opioid effects such as analgesia [6].

**Personification.** Dalargin has no effect on pathological changes in tissue and processes [6].

**Bioavailability.** With intramuscular injection, it is 15.6%, with intranasal - 8.2% of the bioavailability with intravenous administration. Relative bioavailability with intranasal administration is (52 - 54) % relative to intramuscular [6].

**Contraindications:** pregnancy, increased sensitivity to the components of the medical drug, marked arterial hypotension.

**Side effects.** With the first three intravenous injections: blackened or liver skins. All others are very rare. From the side of the cardiovascular system: decreased arterial pressure, tachycardia, heart palpitations; from the side of the nervous system: headache, dizziness, numbness of the upper limbs and face; from the respiratory system, organs of the chest and mediastinum: increased frequency or difficulty breathing, suffocation; from the side of the immune system: allergic reactions; from the side of the skin and subcutaneous tissues:

itching, hyperemia, urticaria, pallor of the skin, sweating; from the gastrointestinal tract: nausea, abdominal pain, including pain in the epigastrium; general disorders and reactions at the injection site: general weakness, chills, increased body temperature, pain behind the sternum, facial swelling; hyperemia, rashes, itching at the injection site.

---

## Diagnostics

**MRI diagnostics.** Intravenous administration of the neuropeptide dalargin does not affect the semiotics of T1- and T2-weighted MRI images of benign tumors and changes the semiotics of MRI images of malignant tumors: the intensity of T1-weighted images increases, while the intensity of T2-weighted images decreases [8].

**Single photon emission computed tomography (SPECT) and echocardiography [24].** A functional stress test with dalargin as a pharmacological stress agent was developed and its diagnostic capabilities were studied for the quantitative assessment of perfusion and contractility of the left ventricular myocardium in patients with ischemic heart disease (IHD) using perfusion SPECT and ultrasound (29 men with IHD - angina pectoris 2 - 3 functional classes, 15–25 days after large-focal myocardial infarction). A fractional injection of dalargin at a dose of 0.1 mg/kg (1 ml up to a total of 8 ml, at intervals of 90 seconds, for a total of 12 minutes) was administered in the supine position. After each administered dose of dalargin, were recorded blood pressure, heart rate, electrocardiogram (ECG or EKG) and do an echocardiographic assessment of hemodynamic parameters and local contractility. At the peak of dalargin action, <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin (activity 370–540 ICD) was administered intravenously, followed by SPECT assessment of the state of myocardial perfusion. The optimal dose of dalargin for assessing the functional state of the left ventricle was 0.3 mg/kg. According to myocardial perfusion SPECT, under the influence of dalargin, the number of zones with normal regional blood circulation increased statistically significantly from 56.0% to 64.7%, the number of hypoperfused segments decreased

compared to rest from 41.0% to 33.7%, and the number aperfused - from 3.0% to 1.6%. The Spearman correlation coefficient between segmental contractility and local perfusion at the height of the inotropic effect of dalargin was high and significant ( $R=0.67$ ,  $p<0.01$ ). The sensitivity and specificity of a pharmacological test with intravenous administration of dalargin in relation to postoperative improvement in perfusion and viable myocardial contractility were: sensitivity - 78.8%, specificity - 76.4% with diagnostic accuracy - 77.6%.

---

## Treatment

**Combined radiation injuries** [6]. The model of the lesion was made on rabbits by a single general gamma irradiation at a dose of **1.9 Gy** and applying through 1.0-1.5 hours to animals under intravenous thiopental anesthesia through a gunshot wound of the soft tissues of the thigh. The primary surgical treatment was done after 1 day and immediately began the course of treatment with dalargin.

The introduction of MP in the usual dosage prevented increased bleeding of damaged tissues, a decrease in the severity of anemia, which is due to the ability of MP to alleviate thrombocytopenia and normalize fibrinase activity. There was a lesser severity of lympho- and neutropenia, the preservation of phagocytic functions of granulocytes indicated a favorable effect of MP on the state of cellular immunity and nonspecific resistance, that is, to judge the immunomodulatory effect of the neuropeptide. This helped to reduce the frequency of infectious lesions and a more favorable course of the inflammatory process in the wound. Wound healing occurred at the same time as in non-irradiated animals.

**It is definitely advisable to use dalargin to prevent the development of pathological processes/conditions in personnel working in extreme conditions and in patients with comorbidity (the presence of several diseases at the same time associated with a single pathogenetic mechanism),** which will eliminate polypharmacy, optimize the amount of drug therapy and significantly increase the effectiveness of treatment.

**Stress-induced disorders** [6]. The introduction of the neuropeptide in the experiment before stress exposure to animals (swimming at +40C and +380C, keeping in the cold at +40C, electrical stimulation of the extremities) blocks immunosuppression or immunostimulation.

It is recommended for patients subject to **psycho-emotional stress** to prescribe dalargin twice before visiting the dentist: 24 hours and 1 hour before the preparation of teeth for crowns, 1 mg in a solution intramuscularly.

**Shockogenic mechanical injury** [6]. Dalargin administered intravenously (0.1-0.5 mg/kg) provides a protective effect, significantly and significantly reduces the severity of injury and the severity of its life-threatening consequences.

**Wound healing** [6]. The experiment showed a pronounced effect of dalargin on an ointment basis (10 µg per 1 g of lanolone and vaseline in a ratio of 5:1) on reparative processes during the healing of skin wounds: the number and functional activity of mast cells increase, vasoactive factors of which are involved in the regulation of regional hemodynamics; increased chemotaxis, phagocytic and secretory activity of macrophages, an increase in the number of macrophage-fibroblast contacts; the biosynthesis of proteoglycans and collagen, fibrillogenesis, maturation of granulation tissue and its transformation into fibrous-scar tissue is accelerated.

The collagen-dalargin-quinoxidine complex has a pronounced stimulating effect on wound healing in an animal experiment: the period of complete healing is  $22.1\pm 0.4$  days, in the control -  $30.1\pm 0.8$  days. There is no need for long-term use of dalargin, since the neuropeptide has a trigger mechanism of action, induces a cascade of inflammatory and reparative reactions, reducing the time of all phases of wound healing.

**Burns** [6]. The consequences of burns are pathological changes in the kidneys, liver, pancreas, pituitary gland, adrenal glands, thyroid gland, functional disorders of the myocardium, a high incidence of gastric ulcers, the development of malignant tumors from scars of post-burn wounds, a decrease in the body's ability to resist the pathogenicity factors of burn and microbial toxemia. Correction of these disor-



ders with dalargin makes it possible to limit or eliminate the damaging and stressful effect of a burn injury, followed by intoxication, and to prevent the development of infectious complications.

**Generalized gingivitis and generalized periodontitis in women against the background of iron deficiency anemia (IDA) [22].** Targeted treatment schemes for patients with periodontal diseases have been justified and developed depending on the duration of IDA and changes in protective and compensatory mechanisms.

Identical rational local interventions were carried out in all patients, except for the control group of women who suffered from SDA up to 1 year, where the interdental spaces were irrigated with 0.02% quinoxidine solution with sequential removal of dental deposits.

In the comparison group were carried out rational local interventions, which consisted of the elimination of local harmful factors, irrigation with a 0.02% solution of quinoxidin, application of dalargin-quinoxidin paste (dalargin - 0.001, quinoxidin - 0.15, white clay - 2.0) under paraffin.

Thus, in patients using the paste, clinical and radiological stabilization was noted after 1.0-1.5 years in 68.8% of cases, clinical remission in 25% of patients, signs of inflammation in the periodontium recurred in 6.3% of examined patients. In women who underwent only quinoxidine irrigation, clinical and radiological stabilization was observed 4 times after 6 months, and 7 times less often after 1-1.5 years. Six months later, in this subgroup, the recurrence of the disease was registered in 31.25% of cases, after 1-1.5 years already in 63.6% of cases, the clinical state of the periodontium returned to the initial one.

**Cleft Lip Palate [4].** The scope of the study: 97 children with congenital non-union of the palate were found to have multiorgan concomitant somatic pathology. At the same time, it was diagnosed for the first time in 66.7% of patients. For the first time in the clinic of children's maxillofacial surgery, the corrective effect of dalargin on the processes of free radical oxidation of lipids and antioxidant protection factors in the blood and oral

fluid was established, which contributed to the increase in the proliferation of fibroblasts, the activation of collagenolysis processes, complete epithelization and the formation of soft scars after uranostaphyloplasty. The inclusion of dalargin in complex treatment at the pre-hospital stage (7 days) and after radical uranostaphyloplasty (14 days 2 times a day) allows to significantly reduce the number of postoperative complications and prevents the occurrence of rough scars.

**Generalized periodontitis with chronic overgrowth in patients with duodenal ulcer [20].** Was developed a method of complex treatment using a course of endonasal electrophoresis of dalargin. The high efficiency of the method treatment is confirmed by the results of clinical, radiological, laboratory studies in the near and long term, which indicate the absence of complaints and inflammatory response of periodontal tissues 6 months after the course of treatment using dalargin in 92.3% of patients with the first degree of severity compared with 72.7% of persons in the control group. A year later, these figures were 75.0% and 52.9%, accordingly, and after 18 months - 53.84% and 33.3%. The use of endonasal electrophoresis of dalargin in the treatment of patients with generalized periodontitis of the second degree of severity of chronic course against the background of duodenal ulcer contributed to the normalization of the state of periodontal tissues after 6 months in 71.43% of patients compared with 54.17% of the control group.

A year later, clinical and radiological stabilization was recorded in 64.28% of patients in the experimental group and 43.75% of patients in the control group, and after 18 months - in 50.0% and 30.0%, accordingly.

**Cancer disease [6].** The administration of dalargin for 1 year (10 daily injections - 2 day break) inhibits carcinogenesis induced in 3-month-old female rats by a single intravenous injection of nitrosomethylurea: the incidence of all tumors decreased by 23%, the incidence of malignant tumors by 33% and by 27% is the frequency of breast adenocarcinomas. The neuropeptide significantly increased the latent period of tumor development and the survival rate of animals.

Intraperitoneal administration of dalargin to rats with Pliss's lymphosarcoma makes it possible to obtain the tumor inhibition index in 47% of cases (cyclophosphamide in control - in 30%), the use of dalargin and cyclophosphamide - in 60.7%. Inhibition of metastasis in this case reaches 86%, 25% and 75%, accordingly.

The documents [8,11] show a fundamental justification for the use of dalargin in algorithms for the treatment of patients with malignant tumors of the upper respiratory tract. Their influence on the central nervous system, broncho-pulmonary, cardiovascular, endocrine, immune systems, kidneys, liver and stomach is specifically described. It is shown correspondence of the spectrum of pathological changes in the tumor-bearing organism with the spectrum of pharmacological action of dalargin (table).

Presented the results of the clinical efficacy of using dalargin in the preoperative prepara-

tion of patients, monochemotherapy, polychemotherapy [11-14], and radiation therapy [8,9].

After radiation therapy (split course with fine fractionation of **2 Gy** 5 times a week with a 2-week break after reaching a dose of **38-40 Gy**; total focal dose - **60-70 Gy**) in patients with laryngeal cancer with increased anti-blastoma effect neuropeptide dalargin, was observed complete regression of the neoplasm in 100% of patients with an adequate type of thermoreactivity to cooling, in 100% of patients with a reduced type [9]. Without the selection of patients according to the types of thermoreactivity, complete regression would be observed only in 33.33% of patients with keratinizing squamous cell carcinoma of the larynx.

**Traumatology.** Femoral neck fractures (FNF) are still one of the most common and difficult to treat bone injuries [21]. Trauma and dehydration during immobilization of the patient initiate a traumatic disease, to one degree or another affecting almost all organs and

#### Comparison of the spectrum of pathological changes in the body of a tumor carrier and the spectrum of pharmacological action of dalargin [8]

Organism, organs, systems	Pathological changes	Component of the spectrum of pharmacological action
Organism	Tumor	Antitumor, antimetastatic
Central nervous system	Stress Depression	Stress-protective Sedative Antidepressant
Bronchopulmonary system	Emphysema, pneumosclerosis, impaired respiratory function	Pneumoprotective
The cardiovascular system	Arterial hypertension. Angina. Cardiac ischemia. Myocardial dystrophy	Cardioprotective Hypotensive Antiarrhythmic
Stomach	Inhibition of deposition, mechanical, chemical processing and evacuation of food	Gastroprotective
Liver	Violation of clearance and detoxifying functions, metabolism of proteins, lipids	Hepatoprotective
Kidneys	Decrease in daily diuresis, glomerular filtration, increase in extracellular fluid volume, water retention in the body	Diuretic
Adrenal glands	Increased androgenic and mineralocorticoid functions	Normalizing
The immune system	Immunological deficiency I-III degree	Immunomodulatory

systems of the patient's body, causes an exacerbation of the course of previously existing diseases, increases the tendency to thrombosis and thromboembolism, worsens lung ventilation and causes congestion, leading to inflammatory processes, often ending in death. Mortality within 1 year after FNF fracture occurs in 13-37% of victims, and 60% of patients receive disability. In the complex treatment of patients with FNF fractures with concomitant diseases, the use of the neuropeptide dalargin is effective as a multipurpose drug that promotes the fastest recovery without exacerbation of comorbid pathology and postoperative complications [21].

**Knowledge engineering.** Reviews on dalargin 1980 - 1990 years covered practically only its use in gastroenterology, since the drug was originally intended for the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer, acute pancreatitis, pancreatic necrosis. A full review of the therapeutic use of dalargin [6] was published in 1994 (an alarming time for science) in the 2nd year of the publication of a new journal and is therefore little known.

Knowledge of the full real spectrum of MP activity makes it possible to prevent polypharmacy and is more economically beneficial.

## References

1. Гулюк АГ, Пионтковская МБ, Асмолова АА. Верхнечелюстной постимплантационный синдром: упрочнение кости верхней челюсти в процессе системной лекарственной терапии. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2015; (1-2):43-48.
2. Дикан ІМ, Колотілов ММ, Алексеенко А, Андрущенко ІВ. Лікарські засоби, що широко використовуються, як радіопротектори і радіомітигатори. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2022; (3): 21 – 39. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2022-3-2>
3. Дігтяр ВА. Медична реабілітація дітей з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними ураженнями кісток (клініко-експериментальне дослідження [дисертація]. Харків (Україна): Ін-т патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка АМН України; 2004.
4. Доленко ОБ. Застосування поліпептидного препарату даларгіну у дітей з незрощенням піднебіння на догоспітальному етапі і в ранньому післяопераційному періоді: [дисертація]. Полтава: 2003.
5. Коваленко ВН, Викторов АП, редакторы. Компендиум 2018 — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. Киев: Морион, 2018.
6. Колотилов ММ, Розенфельд ЛГ, Губський ЮІ. Фармакологічні властивості і клінічне застосування даларгіну. Ліки. 1995; (31):39 – 48.
7. Колотилов НН. Новые компоненты спектра фармакологической активности лекарственных средств, применяемых в оториноларингологии. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 1999; (3): 75-79.
8. Колотилов ММ. Діагностична інформативність комп'ютерної, магнітно-резонансної томографії і дистанційної інфрачервоної термографії при новоутвореннях ЛОР-органів [дисертація]. Київ (Україна): Ін-т експерим. патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького; 2007.
9. Колотилов НН. Роль типа терморреактивности организма больных раком гортани на охлаждение в усилении антибластомного эффекта лучевой терапии с лекарственными препаратами. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2011; (2): 18 – 24.
10. Малеев ОВ. Обоснование применения синтетического нейропептида даларгина при лечении больных со злокачественными опухолями верхних дыхательных путей. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 1998; (6): 33-36.
11. Малеев ОВ. Применение синтетического нейропептида даларгина при лечении больных со злокачественными опухолями верхних дыхательных путей. Сообщение 2. Лучевая терапия. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 1998; (5) Приложение: 67-69.
12. Малеев ОВ. Применение синтетического нейропептида даларгина при лечении больных со злокачественными опухолями верхних дыхательных путей. Сообщение 3. Монохимиотерапия. Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. 1999; (4): 9-11.
13. Малеев ОВ. Применение синтетического нейропептида даларгина при ле-

чений больных со злокачественными опухолями верхних дыхательных путей. Сообщение 5. Предоперационная терапия. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2000; (3): 69-71.

14. Малеев ОВ, Колотилов НН, Божко ГТ. Усиление антибластомного эффекта лучевой терапии нейропептидом даларгином при раке гортани. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2005; (3): 26-29.

15. Мокрик ОЯ, Винарчук-Патерега ВВ. Нові результати клінічного застосування даларгіну (Огляд) [Електронний ресурс]. Вісник проблем біології і медицини. – 2012; (1): 28-31. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2012\\_1\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2012_1_8)

16. Мокрик ОЯ, Корнієнко ВГ. Клінічна оцінка ефективності поєданого застосування нефопаму та даларгіну з метою профілактики больового синдрому у хворих під час планових хірургічних втручань. Современная стоматология. 2012; (1): 73 – 76.

17. Мокрик ОЯ, Шамлян ОВ. Вплив даларгіну на вміст гістаміну у вогнищі гострого запалення та больову реакцію [Електронний ресурс] Клінічна стоматология. 2013; (3-4): 82-83. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/klet\\_2013\\_3-4\\_67](http://nbuv.gov.ua/UJRN/klet_2013_3-4_67)

18. Мокрик ОЯ, Горицький ВМ. Вивчення в умовах експерименту впливу даларгіну на вміст гістаміну у вогнищі гострого запалення та больову реакцію [Електронний ресурс]. Клінічна та експериментальна патологія. 2014;13(3):121-124. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ker\\_2014\\_13\\_3\\_27](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ker_2014_13_3_27)

19. Паламарчук ВІ. D-ларгін ФС® від ЗАТ «Лекхім-Харків»: високоефективний препарат від вітчизняного виробника з міжнародним сертифікатом якості Укр мед часопис. 2010; (5): 121-122. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2010\\_5\\_31](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2010_5_31).

20. Пушкова ТМ. Застосування даларгіну у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки [дисертація]. Полтава (Україна): Українська медична стоматологічна академія; 2005.

21. Самохин АВ, Колотилов НН, Кравченко ВА, Котюк ВВ. Использование нейропептида даларгина при операциях металлоостеосинтеза у больных с переломами

шейки бедренной кости. Вісник морської медицини. 2009; (2): 176 – 179.

22. Стрельченя ТМ. Особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування генералізованого гінгівіту і генералізованого парадонтиту у жінок, які страждають на залізодефіцитну анемію [дисертація]. Полтава (Україна): Українська медична стоматологічна академія; 1999.

23. Bukhovets IL, Vasiltsava OYa, Lishmanov YuB, Vorozhtsova IN, Lavrov AG, Ivanovskaya EA, Cherniavskii AM, Ussov WYu. Design and Clinical Evaluation of Pharmacologic Stress-Test with Dalargin for SPECT Detection of Viable Myocardium in Patients after Myocardial Infarction. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(3):48-54. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-48-54

24. Kolotilov NN, Alekseyenko A, Andrushchenko IV. Repurposing of Drugs: Radiological Aspect. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019; (3):62-65.

25. Savinkova AV, Zhidkova EM, Tilova LR. Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment. Sib Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 77.87. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87>.

## НЕЙРОПЕПТИД ДАЛАРГІН: ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

*М.М. Колотілов, К.Є. Печковський,  
Т.О. Тімохіна, І.М. Печковська*

Мета статті – у рамках перепрофілювання лікарських засобів звернути увагу на реальний терапевтичний потенціал нейропептиду даларгіну, як на засіб радіологічної фармакології, навести деякі приклади його клінічного застосування, не охоплені вітчизняними оглядами. Даларгін – синтетичний аналог ендogenous регуляторного нейропептиду лейцин-енкефаліну і має таку структуру: Тір-Д-Ала-Глі-Фен-Лей-Арг.

Препарат тією чи іншою мірою володіє ранозагоювальною, репаративною, протизапальною, антиоксидантною, лімфогонною, гіпотензивною, антиаритмічною, ендотеліопротекторною, кардіопротекторною, пульмопротекторною, гепатопротекторною, пан-

креатопротекторною, гіпохолестеринемічною, антиатеросклеротичною, антигіпоксичною, протиішемічною, анальгетичною, антидепресивною, антистресорною, імуномодулюючою, антиканцерогенною, проти-пухлинною, антиметастатичною, артеріоло- та венулодилатуючою діями; нормалізує активність нейроендокринних підсистем: гіпоталамо-гіпофізарно-надникової, симпатико-адреналової; збільшує швидкість клубочкової фільтрації нирок, значно знижує викид прозапальних цитокінів, перешкоджає розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому. Перелік ефектів даларгіна дає можливість формулювати і прогнозувати і нові, не перелічені вище....

Описано застосування даларгіну в діагностичних тестах при МРТ, перфузійної однофотонної емісійної комп'ютерної томографії та ехокардіографія, при лікуванні комбінованих радіаційних уражень.

Даларгін доцільно застосовувати для профілактики розвитку патологічних процесів/станів у персоналу при роботі в екстремальних умовах і у хворих з коморбідністю в хірургії, комбустіології, стоматології, онкології та травматології.

**Ключові слова:** даларгін, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, променеві ураження, стресові розлади, загоєння ран, опіки.

## NEUROPEPTIDE DALARGIN: THERAPEUTIC POTENTIAL

*M.M. Kolotilov, K.Є. Pechkovsky,  
T.O. Timokhina, I. M. Pechkovska*

**The main aim of the article** is to draw attention to the real therapeutic potential of the neuropeptide dalargin as a remedy of radiolog-

ical pharmacology as part of the repurposing of drugs, to give some examples of its clinical use that are not covered by domestic reviews.

Dalargin is a synthetic analogue of the endogenous regulatory neuropeptide leucine-enkephalin and has the following structure: Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg. The drug to some extent has wound healing, reparative, anti-inflammatory, antioxidant, lymphogenic, hypotensive, antiarrhythmic, endothelioprotective, cardioprotective, pulmoprotective, hepatoprotective, pancreatoprotective, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic, antihypoxic, antiischemic, analgesic, antidepressant, anti-stress, immunomodulatory, anticarcinogenic, antitumor, antimetastatic, arteriolo- and venulodilating action; normalizes the activity of neuroendocrine subsystems: hypothalamic-pituitary-adrenal, sympathetic-adrenal; increases the glomerular filtration rate of the kidneys, significantly reduces the release of pro-inflammatory cytokines, prevents the development of acute respiratory distress syndrome [1,3,4, 6-18, 20-23]. The list of effects of dalargin makes it possible to formulate and predict new effects not listed above.

Described usage of dalargin in diagnostic tests for MRI, perfusion single photon emission computed tomography and echocardiography, in the treatment of combined radiation injuries.

Dalargin should be used to prevent the development of pathological processes / conditions in personnel when working in extreme conditions and in patients with comorbidity in surgery, **combustiology**, dentistry, oncology and traumatology.

**Key words:** dalargin, MRI, single-photon emission computed tomography, combined radiation injuries, stress-induced disorders, wound healing, burns.

# Роль позитронно-емісійно томографії в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань гепатобіліарно системи

П.О. Король, М.С. Лукашенко,  
О.В. Щербіна, В.П. Івчук,  
Ю.П. Северин

Національний університет  
охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Гепатоцелюлярний рак (ГЦР) є найпоширенішим типом первинного раку печінки у дорослих і наразі є найпоширенішою причиною смерті у осіб із цирозом [2, 13, 59]. Співвідношення первинного раку печінки та її метастатичного ураження становить 1:20. ГЦР є третьою провідною причиною смертності від раку в усьому світі [27]. Щорічно у світі реєструють від 500 тис. до 1 млн нових випадків. В Україні в середньому за рік виявляють близько 1500 випадків первинного раку печінки. ГЦР становить близько 6% усіх злоякісних новоутворень в світі, та посідає шосте місце серед онкологічних захворювань [3]. Поширеними факторами ризику є цироз печінки, інфекція вірусного гепатиту В та вірусного гепатиту С, метаболічні стани, такі як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [40].

Рак печінки не проявляє жодних симптомів на ранній стадії, тоді як клінічні симптоми проявляються на пізній стадії, що призводить до незадовільного лікувального ефекту. За даними досліджень виживаність без лікування становить в середньому 9 місяців. А, отже, рання діагностика ГЦК та ефективне лікування є запорукою продовження життя хворих на рак печінки. Радіологія традиційно відігравала центральну роль у лікуванні ГЦК, починаючи від скринінгу пацієнтів із високим ризиком і закінчуючи неінвазивною діагностикою, а також оцінкою відповіді на лікування та подальшим спостереженням після лікування.

ГЦК був одним із перших показань для трансплантації печінки, оскільки вважалося, що такий підхід усуне пухлину та вилікує основне захворювання печінки. Однак незабаром виявилось, що успіх трансплантації печінки залежить від пухлинного навантаження; пацієнти з поширеним захворюванням мали

дуже погані результати, тоді як більшість пацієнтів з невеликими пухлинами можна було вилікувати. Це призвело до багатьох суперечок щодо використання трансплантації печінки у пацієнтів із ГЦК, наприклад відбір пацієнтів у контексті дефіциту органів у всьому світі, контроль пухлинного навантаження, поки пацієнти очікують трансплантації, використання живих донорів та вибір імуносупресії або допоміжної терапії [8].

**Мета статті** – продемонструвати можливості позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) в діагностиці злоякісних новоутворень печінки та дослідити взаємодію з іншими методами, які дозволяють покращити ефективність лікування та в подальшому застосовувати тераностичний підхід.

## Виявлення первинного вогнища

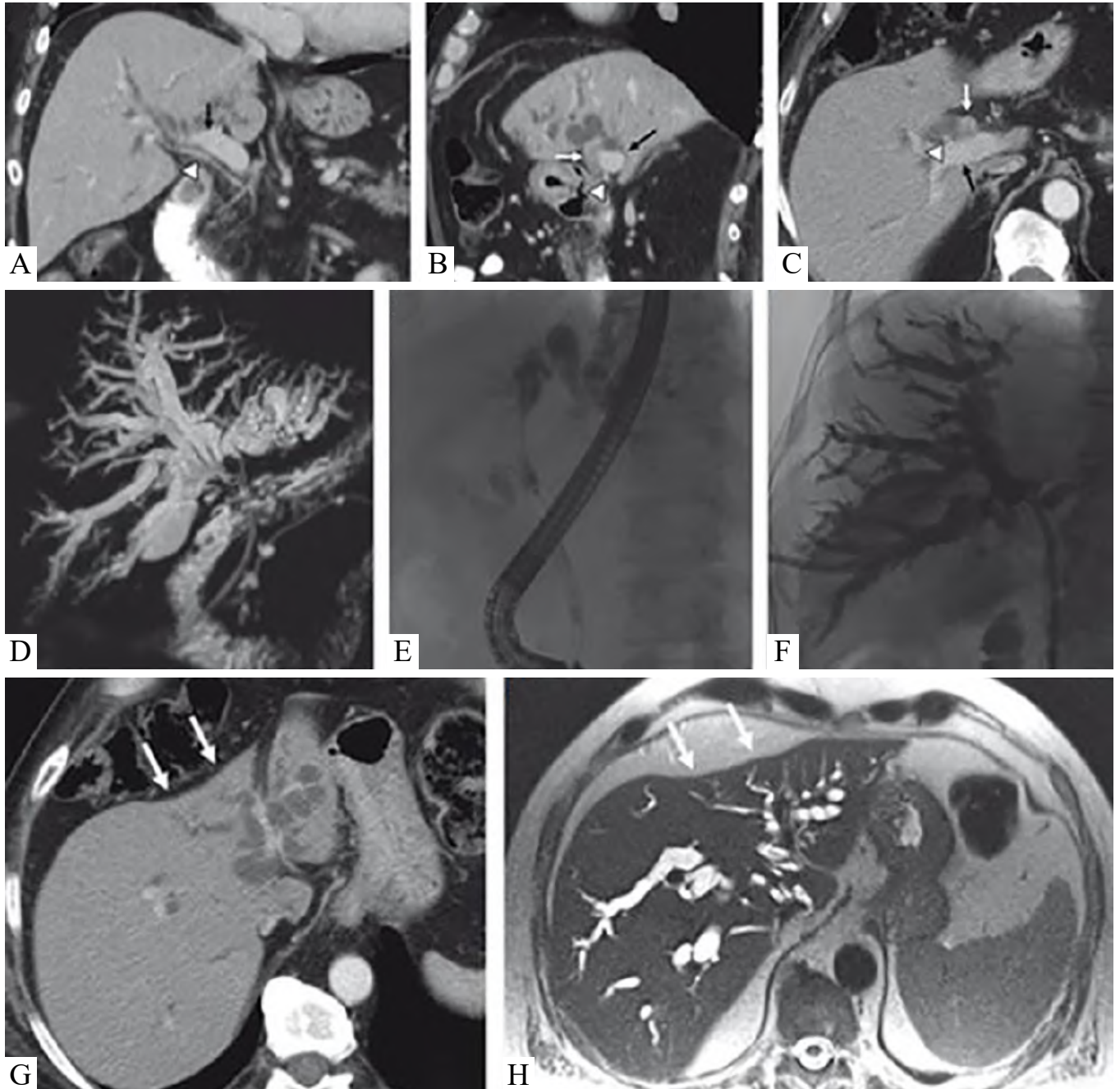
Онкомаркери успішно застосовуються для діагностики та моніторингу перебігу раку печінки. Високий рівень альфа-фетопротейну (АФП) у крові можна виявити в багатьох випадках ГЦР та внутрішньопечінкової холангіокарциноми. Слід зазначити, що АФП є найбільш корисним саме для моніторингу, а не для початкової діагностики [1]. Холангіокарциному можна діагностувати за допомогою наступних пухлинних маркерів: вуглеводного антигену 19-9 (CA19-9), карциномембріонального антигену (СЕА) і ракового антигену 125 (CA125). Ці пухлинні маркери застосовуються при первинному раку печінки, а також при інших видах раку тощо [39, 65].

Багато методів інструментальної візуалізації використовуються для допомоги в діагностиці раку печінки. При ГЦР вони включають ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ) і магнітно-ре-

зонансну томографію (МРТ). Під час візуалізації печінки за допомогою УЗД великі за розміром ураження, ймовірно, і відповідають ГЦР (наприклад, пухлина розміром понад 2 см має більш ніж 95% шансів бути ГЦР). УЗД зазвичай використовується з метою спостереження

за хворими на ГЦК з високим ризиком, тоді як КТ та МРТ — стандартні методи візуалізації для діагностики ГЦР, із сумарною чутливістю 72% і 79% відповідно [8, 34, 42, 44] (рис. 1).

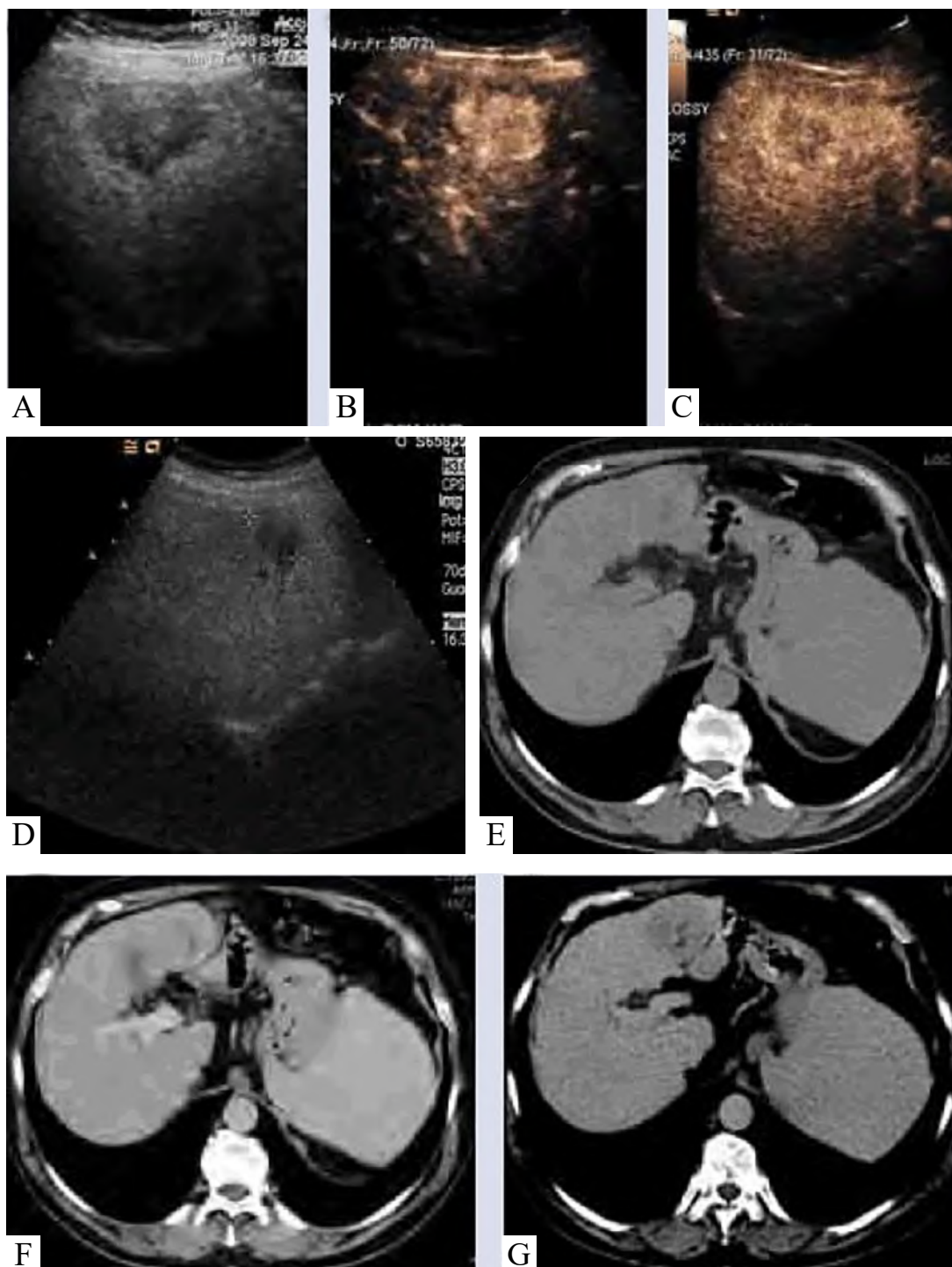
Методи променевої візуалізації при холангіокарциномі включають УЗД, спіральну



**Рис. 1.** Хвора М., 65 років з холангіокарциномою грудей. Контрастні КТ-зображення в корональній (А), сагітальній (В) і поперечній (С) площинах демонструють вторинне розширення жовчної протоки внаслідок внутрішньогрудної холангіокарциноми. МРХПГ (D), ЕРХПГ (Е) і ЧЧХГ (F) показують пухлину вісмуту IV із залученням правої та лівої печінкових проток. Поперечні КТ та МРТ зображення фіксують розподіл розширення протоки та пов'язану з цим атрофію лівої долі печінки (G, H). [42].

комп'ютерну томографію з контрастуванням (СКТ), МРТ, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ) і більш інвазивні мето-

ди, такі як ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) або черезшкірна черезпечінкова холангіографія (ЧЧХГ) [17] (рис. 2).



**Рис. 2.** Хворий К., 61 рік. Гепатоцелюлярна карцинома в циротичній печінці. Гіпоехогенне ураження в В-режимі (А) з інтенсивним посиленням контрасту в артеріальних фазах на УЗД з контрастним підсиленням (В) і вимиванням контрасту в пізній фазі (С, D). На нативних КТ-зображеннях гепатоцелюлярна карцинома виглядає як ізоденсна маса печінки (Е). Після введення контрастних речовин спостерігається раннє однорідне посилення контрасту (F) з центральним некрозом і вимиванням у пізній фазі (G, H) [16].



ПЕТ і однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) на сучасному етапі використовуються для діагностики та лікування злоякісних пухлин печінки. 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) є найбільш розповсюдженим методом гібридної візуалізації при злоякісних пухлинах печінки та інших видах раку, і має доведену ефективність в оцінці терапевтичної відповіді та виявленні рецидивів. Накопичення ФДГ є значно вищим у низкодиференційованих ГЦР, ніж у добре та помірно диференційованих формах ГЦР [56], і корелює з експресією односпрямованого білку – переноснику глюкози (ГЛЮТ-1/-2) та гексокінази-II (ГК-II), а також активністю фермента глюкозо-6-фосфатази (Г6ФД). Вискодиференційована ГЦР демонструє низьку експресію ГЛЮТ-1/-2 і високу активність Г6ФД; погано- та недиференційовані ГЦК демонструють високу експресію ГЛЮТ-1/-2 та низьку активність Г6ФД [28]. Таким чином, загальна чутливість 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ у виявленні ГЦК є відносно обмеженою з діапазоном 50–65% через погане виявлення добре та помірно диференційованих ГЦР [56, 62].

У зв'язку з помірною чутливістю методу 18F-ФДГ-ПЕТ, для візуалізації ГЦР розпочався пошук нових радіотрейсерів. Найкращі результати на основі низки досліджень показали подвійний індикатор ФДГ + холін, що мічений ізотопом вуглеця-11 (11С-Х) або фтору (18F-ФХ). Специфічність ПЕТ з 11С-Х та 18F-ФХ для ГЦК становила від 62% до 86% [6, 55, 61, 63] (рис. 3).

Також проведено низку досліджень, які повідомляють про клінічну користь 18F-ФДГ-ПЕТ при іншому первинному новоутворенні гепатобіліарної системи – холангіокарциномі. 18F-ФДГ-ПЕТ більш точний спосіб візуалізації раку внутрішньопечінкової та загальної жовчної протоки, ніж КТ (88,9% проти 81,5%) та перевершує за діагностичною інформативністю інші методи візуалізації прихованих метастазів [41].

#### **Виявлення позапечінкових метастазів**

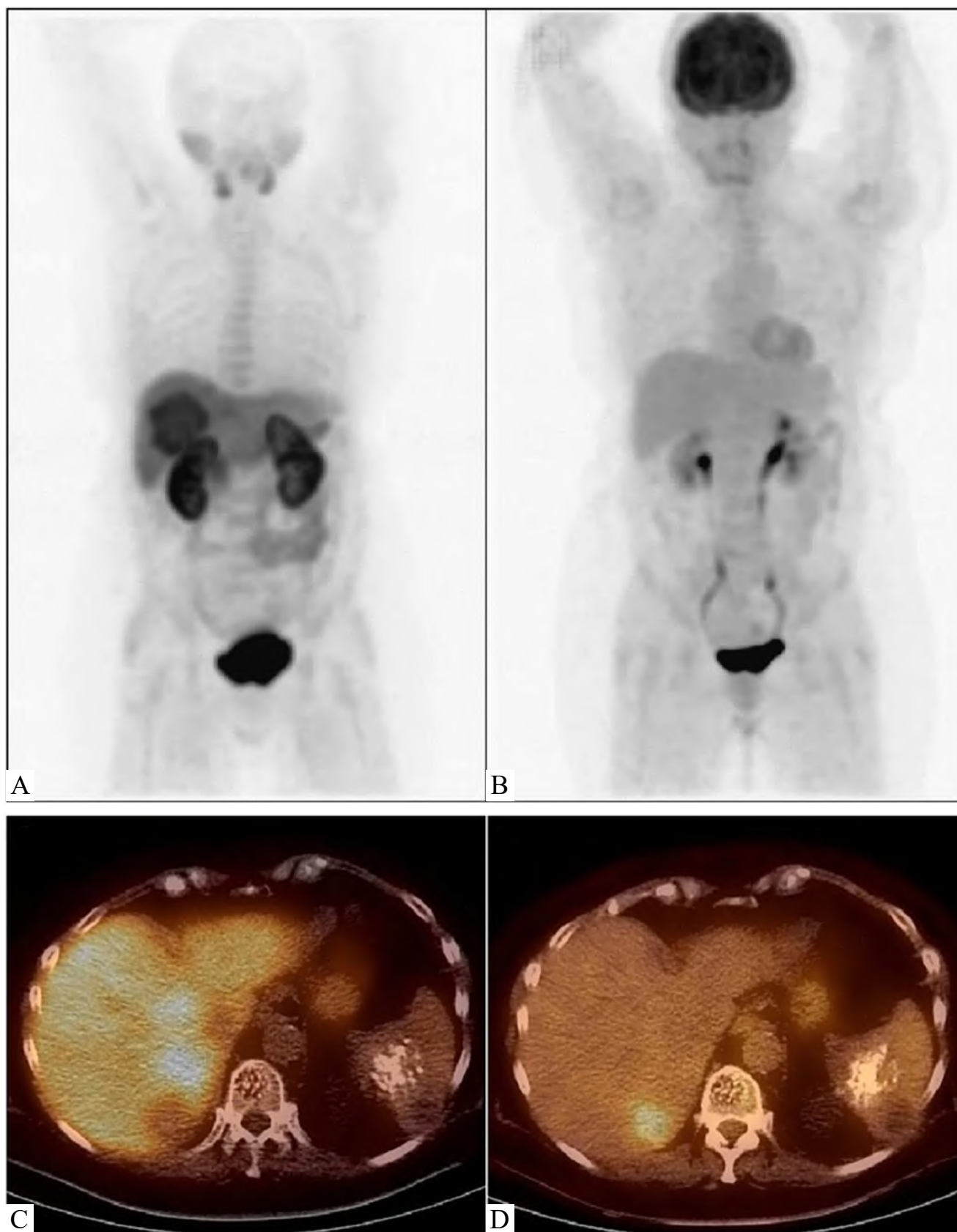
У мета-аналізі застосування 18F-ФДГ-ПЕТ для виявлення позапечінкових метастазів ГЦР у 239 пацієнтів, сукупна чутливість і специфічність для їх виявлення склали 77% та 98%, відповідно [36]. Відносно вища чутливість

18F-ФДГ-ПЕТ для виявлення позапечінкових метастазів ГЦР, порівняно з первинними ураженнями може бути обумовлена підвищеною ймовірністю метастазування при низкодиференційованому типі ГЦР, який має тенденцію до вищого рівня поглинання ФДГ [18]. 18F-ФДГ-ПЕТ виявився більш чутливим методом ніж скінтиграфія кісток при виявленні метастазів у скелет [47].

18F-ФДГ-ПЕТ може бути корисною і для виявлення віддалених метастазів при холангіокарциномі. Низка ретроспективних досліджень показала, що 18F-ФДГ-ПЕТ є більш діагностично інформативним методом ніж КТ у виявленні віддалених метастазів [24]. Інші дослідження підтвердили корисність ПЕТ для виявлення метастазів, які не виявляються за допомогою інших методів візуалізації [41], що зрештою впливає на тактику лікування у 25% пацієнтів [9].

#### **Стадіювання та прогнозування лікування**

Існує багато способів стадіювання пухлинного процесу, розроблених на сьогоднішній день, включаючи типове визначення стадії для метастазування пухлинного вузла і визначення стадії раку печінки за методикою Клінічного Онкологічного Шпиталю Барселони (КОШБ) За методикою КОШБ хвороба може мати (дуже) ранню стадію (КОШБ - 0/A), проміжну стадію (КОШБ - B), прогресуючу стадію (КОШБ - C) і термінальну стадію (КОШБ - D) [5]. Стандартом лікування пацієнтів із ГЦР стадії B є трансартеріальна хіміоемболізація (ТАХЕ), системна терапія – у пацієнтів із ГЦР стадії C [26]. Міжнародні рекомендації свідчать про те, що селективну внутрішню променеви терапію (СВПТ) можна розглядати для ГЦР стадії B у пацієнтів, у яких ТАХЕ не є варіантом лікування, або - ГЦР стадії C з макросудинною інвазією [11, 17]. Ці системи стадіювання розроблені на основі прогностичних факторів; таким чином, пошук прогностичних факторів у пацієнтів на ГЦР є життєво важливим. Прогностичні фактори ГЦР включають розмір пухлини, кількість пухлин, мікросудинну та магістральну інвазію, стан функції печінки, системний стан і фактори пацієнта, такі як АФП [58]. Незважаючи на те, що 18F-ФДГ ПЕТ є відносно чутливим у виявленні позапечінкових мета-



**Рис. 3.** Хворий (58 років) на вогнищеву вузлову гіперплазію печінки: ПЕТ з 18F-ФХ (А) – вогнищеве накопичення РФП в печінці. ПЕТ з 18F-ФДГ (В) – відсутність вогнища гіперфіксації РФП. Трансаксіальний зріз печінки метастазів раку товстої кишки: фотогенічний розподіл РФП при виконанні ПЕТ/КТ з 18F-ФХ (С) і «гаряче» вогнище РФП на 18F-ФДГ ПЕТ/КТ (D) [55].

стазів, він ще не розглядається як рутинний спосіб для визначення стадії ГЦР. Великий розмір пухлини та високе поглинання ФДГ у первинній стадії ураження були незалежними предикторами ФДГ-авідності позапечінкових метастазів, тому було запропоновано вибіркове застосування ПЕТ у пацієнтів з високим ризиком для виявлення метастазів [21, 29].

У дослідженні 64 пацієнтів на ГЦР, схему лікування у 16 пацієнтів (25%) були змінені, у зв'язку з тим, що ПЕТ підвищувала рівень ГЦР за методикою КОШБ [21]. В іншому дослідженні 457 пацієнтів з ГЦР, ПЕТ призвело до підвищення рівня ГЦР у 7 з 190 (3,7%) пацієнтів, які були класифіковані як рання (А) або проміжна (В) стадії. Тому використання ПЕТ є більш доцільним для стадій від А до В, особливо перед резекцією або трансплантацією [7]. 18F-ФДГ ПЕТ має потенційну роль в оцінці прогнозу хворих на ГЦР.

У мета-аналізі, що складалось з 22 досліджень 1721 пацієнтів, високий рівень співвідношення стандартизованого відносного накопичення (СВН) між пухлиною та печінкою перед лікуванням був пов'язаний із нижчою загальною виживаністю хворих на ГЦР [53]. Середні порогові значення для співвідношення СВН індикатору в печінці і СВН в пухлині для загальної виживаності становили 1,83 і 4,9 відповідно [53]. Було проведено подальші ретроспективні багатоцентрові дослідження. У дослідженні 195 пацієнтів з ранньою стадією ГЦР, яка піддається лікуванню, вимірювання відношення поглинання індикатора пухлиною до поглинання в печінці (ВПІ) перед лікуванням, було незалежним прогностичним фактором загальної і безрецидивної виживаності [19].

У дослідженні 214 пацієнтів, які отримували ТАХЕ або одночасно внутрішньоартеріальну хіміотерапію з променевою терапією, ВПІ також була незалежним фактором для загальної виживаності та виживаності без прогресування [31].

У дослідженні 291 пацієнта з більш пізньою стадією ГЦР (138 з них мали позапечінкові метастази), високий ВПІ був незалежно пов'язаний із нижчою загальною виживаністю для обох груп внутрішньопечінкових метастазів і групи позапечінкових метастазів [43].

У дослідженні 166 пацієнтів при тромбозі пухлиною ворітної вени, захват ФДГ в місці

тромбозу був ще одним незалежним прогностичним фактором для загальної виживаності та виживаності без прогресування [30]. Це було підтверджено у більш пізньому дослідженні [60], де 18F-ФДГ ПЕТ/КТ відіграло вагомий роль у прогнозі пацієнтів з холангіокарциномою.

Інші науковці [46] дослідили 18 пацієнтів із внутрішньопечінковою холангіокарциномою та намагалися визначити значення ПЕТ/КТ для прогнозування рецидиву після хірургічної резекції печінки. Виявлено позитивну кореляцію між ПЕТ/КТ-візуалізацією метастазів в лімфатичні вузли та рецидивом карциноми через 1 рік.

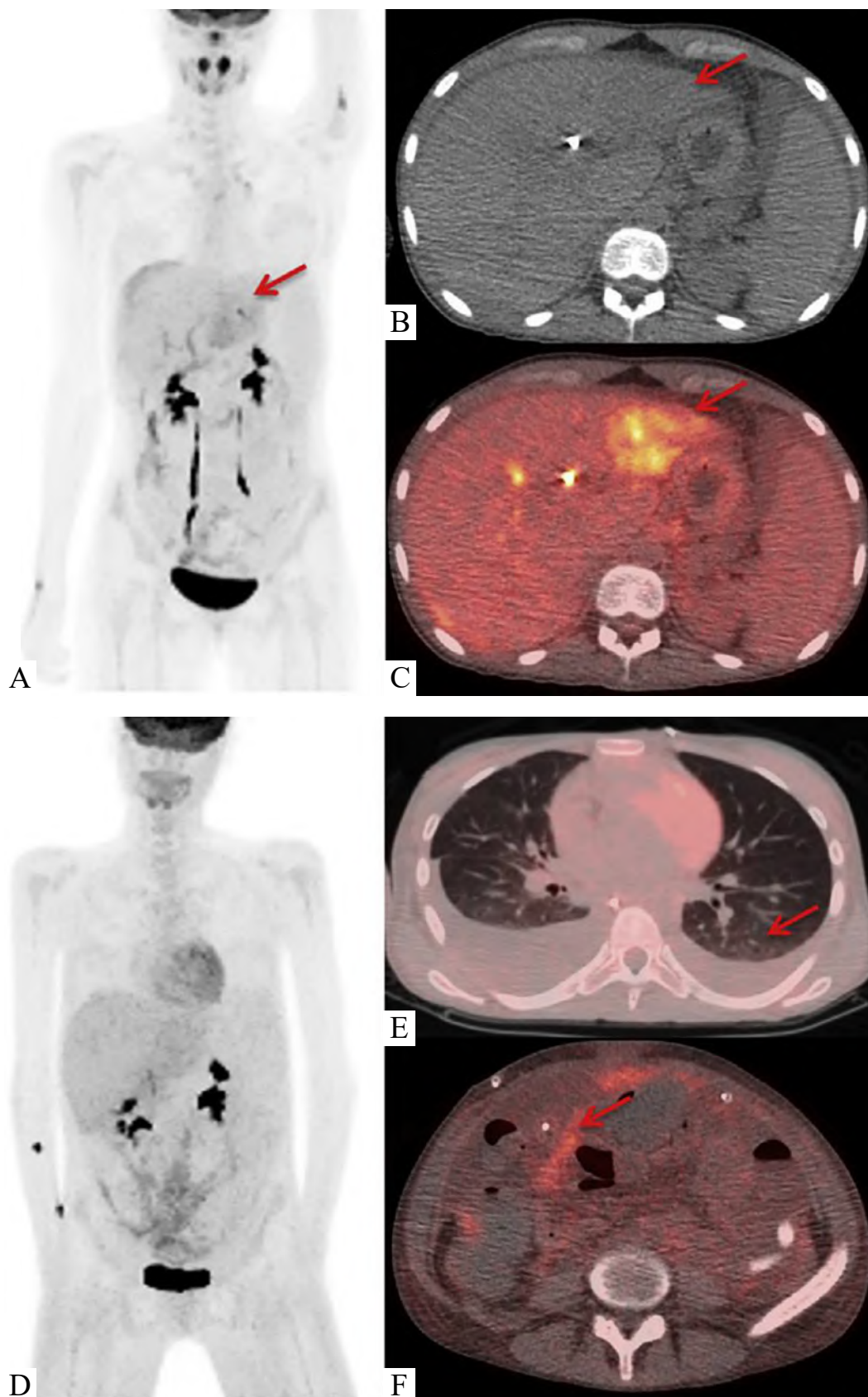
Дослідники прийшли до висновку, що значення СВН виявлених метастазів в лімфатичних вузлах за допомогою 18F-ФДГ ПЕТ можуть бути ефективним прогностичним фактором при холангіокарциномі для визначення післяопераційних рецидивів та безрецидивної виживаності [48] (рис. 4).

---

## Лікування

Лише 5–15% пацієнтів підлягає хірургічній резекції печінки через відповідну стадію захворювання або поганий функціональний стан печінки [40]. Хірургічне втручання розглядається лише в тому випадку, коли можна безпечно видалити всю пухлину, зберігаючи достатню функціональну здатність печінки. Таким чином, передопераційна інструментальна оцінка має вирішальне значення для визначення як стадії ГЦР, так і оцінки потенційної кількості залишкової тканини печінки після оперативного втручання. Щоб підтримувати належний функціональний стан печінки, залишковий об'єм печінки повинен перевищувати 25% від загального її об'єму без наявності циротичного процесу та більше ніж 40% - у разі цирозу [38]. Загальна частота рецидивів після резекції становить 50-60% [4].

Трансплантація печінки (ТП) рекомендована при ГЦР із прогресуючим цирозом і будь-якою значною печінковою декомпенсацією та портальною гіпертензією з рецидивом після ТП у діапазоні 11-18%. Застосовуються також розширені критерії відбору для ТП як лікування «вибору». Одним з таких критеріїв є загальний об'єм пухлини [57]. Дослідження продемонстрували, що 18F-ФДГ-ПЕТ вияви-



**Рис. 4.** Пацієнтка Р, 17 років з холангіокарциномою: передня проекція максимальної інтенсивності (А), аксіальна КТ (В), та аксіально злітої ПЕТ/КТ (С). Дослідження демонструє помірну масу  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (СВН<sub>макс</sub> 3,01) у лівій долі печінки (червона стрілка). Передня проекція ПЕТ/КТ (D), аксіальна КТ (E) та аксіальна ПЕТ/КТ (F) через 2 міс [48].

лася незалежним предиктором рецидиву ГЦР, що свідчить про те, що використання ПЕТ-оцінки перед трансплантацією може допомогти у прогнозуванні щодо біології пухлини та наслідків після ТП [33].

У когорті 116 пацієнтів із ГЦР після трансплантації печінки [25] дослідники повідомили про 5-річну частоту безрецидивного періоду - 93,3% у пацієнтів із негативним результатом ПЕТ/КТ проти 38,1% - у пацієнтів із позитивним результатом ПЕТ/КТ. Частота рецидивів ПЕТ/КТ-«позитивних» пацієнтів дорівнювала 58,5%, тоді як лише 6,7% ПЕТ/КТ-«негативних» пацієнтів мали рецидив.

Інші науковці [64] досліджували клінічну цінність ПЕТ/КТ перед трансплантацією у відборі пацієнтів та прогнозуванні ГЦР в умовах ТП. Пацієнти з позитивним 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ мали підвищений ризик рецидиву після ТП порівняно з пацієнтами з негативним результатом ПЕТ/КТ (59,0% проти 28,0%,  $p = 0,007$ ). У пацієнтів з позитивним результатом ПЕТ/КТ виявлено значно нижчу 5-річну частоту виживаності ніж у пацієнтів з негативним результатом ПЕТ/КТ (76,0% проти 21,9%,  $p < 0,001$ ).

В іншому дослідженні, присвяченому визначенню ролі ПЕТ/КТ, як прогностичного фактора для раннього рецидиву ГЦР, науковці [32] показали, що медіана СВН<sub>макс</sub> ПЕТ/КТ-«позитивних» пухлин у групах ранніх, пізніх і безрецидивних форм ГЦР була 5,2, 3,7 і 3,2 відповідно. Вони дійшли висновку, що передопераційна 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ була незалежним і значущим прогностичним методом для виявлення раннього рецидиву ГЦР після ТП.

Локорегіонарна терапія є мінімально інвазивною процедурою, спрямованою на пухлину печінки під контролем інструментального зображення. Розрізняють аблятивну терапію, транскатетерну, та променевою терапію [37]. Локорегіонарна терапія (печінково-спрямована терапія) відноситься до мінімально інвазивних методик лікування, спрямованих на локалізацію ГЦР у печінці. Ця процедура є альтернативою хірургічному втручанню та може розглядатися в поєднанні з іншими стратегіями, такими як пізня трансплантація печінки [15].

Оскільки трансплантація печінки обмежена нестачею донорів, а довгі періоди очікування призводять до прогресування пухлини та її проростання [14], роль променевої тера-

пії в перехідному періоді лікування пухлин печінки набуває актуальності.

РадіоеMBOLІЗАЦІЯ печінки (РП) або СВПТ є частиною стратегії лікування пухлин печінки [45]. Це лікування передбачає ін'єкцію радіоактивних мікросфер через артеріальне кровопостачання пухлини печінки. Ці мікросфери затримуються в артеріолах пухлини та паренхімі печінки. Перфузія паренхіми печінки забезпечується ворітною веною, тоді як перфузія ГЦР в основному – печінковими артеріями. Така васкуляризація забезпечує опромінення пухлин при обмеженні опромінення здорової печінки [35]. Поглинена пухлиною доза променевої терапії може коливатися від 100 до 1000 Гр [23]. Для порівняння, доза, яку можна доставити до пухлини, обмежена максимумом 70 Гр із зовнішньою променевою терапією, щоб уникнути незворотного пошкодження печінки [22]. Мікросфери зі смоли ітрію-90 (90Y) (SirSpheres®; Sirtex Medical Ltd., Сідней, Австралія), мікросфери зі скла 90Y (Therasphere®; Boston Scientific, Бостон, Массачусетс, США) і гольмій-166-полі-Мікросфери з L-молочною кислотою (QuiremSpheres®; Quirem Medical B.V., Девентер, Нідерланди) — це три комерційно доступні радіоактивні мікросфери, що відрізняються своїми фізичними властивостями та властивостями випромінювання [10].

СВПТ – це процедура, яка складається з 2 етапів: спочатку виконується передтерапевтична ангиографія: оцінюють судини, що живлять пухлину, як правило, загальну печінкову артерію, часткові артерії або менші гілки. З метою запобігання потенційного позапечінкового ретроградного надходження радіоактивного матеріалу в шлунок, дванадцятипалу кишку та підшлункову залозу, емболізують гастродуоденальну, праву шлункову та ліву шлункову артерії. Потім катетер розміщують у місці(ях) подальшого лікування та вводять мічений технецієм-99m макроагрегований альбумін (99mTc-ММА). ММА за розміром подібний до мікросфер і виступає сурогатним маркером їх розподілу.

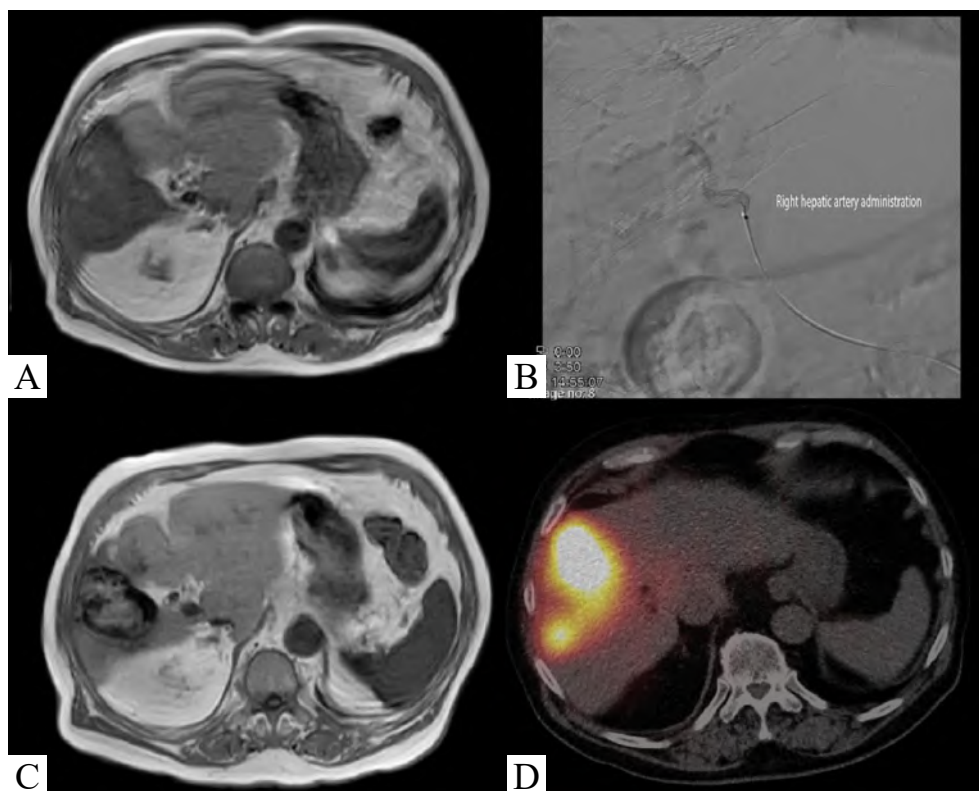
ММА використовується при перфузійній сцинтиграфії легень для оцінки потенційної легеневої емболії. Після введення ММА, пацієнта переводять у відділення радіонуклідної діагностики для планарної сцинтиграфії грудної клітки і черевної порожнини та

ОФЕКТ. У випадку позапечінковоого розподілу радіоіндикатора, необхідна подальша емболізація судин, перед виконанням СВПТ. Артеріовенозні шунти в новоутворюваному руслі пухлини можуть призвести до шунтування крові з печінки в легені з ризиком радіаційно-індукованого пневмоніту. За допомогою даних зображень розраховується фракція легеневого шунта, що визначає потенційну придатність СВПТ, а також дозволяє коригувати терапевтичну дозу. Перед лікуванням, кількість радіоактивного індикатора, який необхідно ввести, розраховується на основі об'єму печінки та об'єму пухлини, а також значень фракції легеневого шунта. Щоб переконатися, що емболізовані судини не можуть бути повторно канюлізованими, лікування слід проводити протягом 14 днів після ангіографії. Незважаючи на емболізацію, деякі радіоактивні частинки все ще можуть досягати дванадцятипалої кишки або шлунка, тому після процедури призначається 4–6-тижневий курс інгібіторів

протонної помпи. Потім СВПТ доставляється під радіологічним контролем. Через 6–24 години виконується планарна гальмівна 90Y ОФЕКТ або ПЕТ для оцінки розподілу введеної активності [54].

90Y ПЕТ забезпечує чудову якість зображення, вищу просторову роздільну здатність і точну кількісну оцінку поглиненої дози пухлиною та непухлинною тканиною [12,20,50]. Попередні отримані дані підтверджують необхідність подальших досліджень для визначення ролі ПЕТ 90Y для оцінки радіаційної дозиметрії терапевтичної відповіді [51].

В свою чергу  $^{166}\text{Ho}$ , як лантанойд, може використовуватись з метою сканування за допомогою як ОФЕКТ, так і МРТ відповідно [49]. Ще однією перевагою  $^{166}\text{Ho}$  є можливість проводити процедуру діагностики та лікування однією і тією ж радіологічною міткою, тобто застосовуватись в тераностичному підході, теоретично зменшуючи розбіжності між плануванням і процедурою лікування (рис. 5) [52].



**Рис. 5.** Пацієнт М., 85 р., з діагнозом гепатоцелюлярний рак. МРТ T1 (A) з контрастним посиленням – поодинокі гіперваскулярне ураження в сегментах 5, 6 і 8 з максимальним діаметром 8,1 см. Процедура ін'єкції  $^{233}\text{Mg}$  мікросфер  $^{166}\text{Ho}$  у праву печінкову артерію (B). МРТ T1 з контрастним посиленням через 3 міс. (C) – повна терапевтична відповідь згідно з mRECIST. ОФЕКТ/КТ (D) через 3 дні після лікування - відсутність легеневого шунта [52].

## Висновки

ПЕТ/КТ в діагностиці та лікуванні злоякісних новоутворень печінки, таких як холангіокарцинома та ГЦР виступає ефективним методом гібридної візуалізації. При діагностуванні ГЦР метод ПЕТ/КТ може бути корисним у виявленні віддалених метастазів, оцінці загальної і безрецидивної виживаності, а також прогнозу. При діагностиці холангіокарциноми ПЕТ/КТ є більш чутливим і точним методом візуалізації ніж КТ у виявленні первинних пухлинних вогнищ та виступає прогностичним методом для визначення рецидивів та загальної виживаності. В лікуванні пухлин гепатобілярної системи ПЕТ/КТ може бути корисним у відборі пацієнтів для ТП та дозволяє оцінювати розподіл радіоактивності та проводити кількісну оцінку поглиненої дози при СВПТ, що у свою чергу дозволяє передбачати терапевтичну відповідь.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

## Література

1. Adult Primary Liver Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2022 Jan 19. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–PMID: 26389465.
2. Adult Primary Liver Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. NCI. 6 July 2016 Jul 6. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–PMID: 26389251
3. Ahmed I, Lobo DN. Malignant tumours of the liver. *Surgery*. 2009;27(1):30–37. doi:10.1016/j.mpsur.2008.12.005
4. Ang SF, Ng ES, Li H, Ong YH, Choo SP, Ngeow J, Toh HC, Lim KH, Yap HY, Tan CK, Ooi LL, Cheow PC, Chung AY, Chow PK, Foo KF, Tan MH. The Singapore Liver Cancer Recurrence (SLICER) Score for relapse prediction in patients with surgically resected hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2015 Apr 1;10(4):e0118658. doi: 10.1371/journal.pone.0118658. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(5):e0128058. PMID: 25830231; PMCID: PMC4382157.
5. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Apr;150(4):835-53. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.041. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26795574.
6. Castilla-Lièvre MA, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, Désarnaud S, Helal BO. Diagnostic value of combining <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 May;43(5):852-859. doi: 10.1007/s00259-015-3241-0. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26577938.
7. Cho Y, Lee DH, Lee YB, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, Cho YY, Paeng JC, Kang KW, Chung JK, Yu SJ, Lee JH, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Does <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? *PLoS One*. 2014 Aug 25;9(8):e105679. doi: 10.1371/journal.pone.0105679. PMID: 25153834; PMCID: PMC4143262.
8. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22047762; PMCID: PMC3417764.
9. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*. 2008 Jan;206(1):57-65. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002. Epub 2007 Oct 1. PMID: 18155569.
10. d'Abadie P, Hesse M, Louppe A, Lhommel R, Walrand S, Jamar F. Microspheres Used in Liver Radioembolization: From Conception to Clinical Effects. *Molecules*. 2021 Jun 29;26(13):3966. doi: 10.3390/molecules26133966. PMID: 34209590; PMCID: PMC8271370.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):817. PMID: 29628281.
12. Elschot M, Vermolen BJ, Lam MG, de Keizer B, van den Bosch MA, de Jong HW. Quan-

titative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization. *PLoS One*. 2013;8(2):e55742. doi: 10.1371/journal.pone.0055742. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23405207; PMCID: PMC3566032.

13. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1245-55. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22353262.

14. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29307467.

15. Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, LaRoche TP, O'Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Apr;8(2):215-228. doi: 10.21037/jgo.2017.03.13. PMID: 28480062; PMCID: PMC5401862.

16. Giovanni M, Stankiewicz A, La Torre E, et al. Optimal imaging of focal liver lesions. *Imaging Med*. 2010;2(5):497-518. DOI:10.2217/IIM.10.48

17. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380. doi: 10.1002/hep.29086. PMID: 28130846.

18. Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med*. 2007 Jun;48(6):902-9. doi: 10.2967/jnumed.106.036673. Epub 2007 May 15. PMID: 17504862.

19. Hyun SH, Eo JS, Lee JW, Choi JY, Lee KH, Na SJ, Hong IK, Oh JK, Chung YA, Song BI, Kim TS, Kim KS, Moon DH, Yun M. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and A hepatocellular carcinomas: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Aug;43(9):1638-45. doi: 10.1007/s00259-016-3348-y. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26936852.

20. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, Lim GK, Yan J, Townsend DW, Budgeon CA, Boucek JA, Francis RJ, Cheo TS, Burgmans MC, Irani FG, Lo RH, Tay KH, Tan BS, Chow PKh, Satchithan-

antham S, Tan AE, Ng DC, Goh AS. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013 Jul 25;3(1):57. doi: 10.1186/2191-219X-3-57. PMID: 23885971; PMCID: PMC3733999.

21. Kawamura E, Shiomi S, Kotani K, Kawabe J, Hagihara A, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Tamori A, Kawada N. Positioning of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging in the management algorithm of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;29(9):1722-7. doi: 10.1111/jgh.12611. PMID: 24730671.

22. Kennedy A. Radioembolization of hepatic tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Jun;5(3):178-89. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.037. PMID: 24982766; PMCID: PMC4074949.

23. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Dec 1;60(5):1552-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.004. PMID: 15590187.

24. Kim JY, Kim MH, Lee TY, Hwang CY, Kim JS, Yun SC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1145-51. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01710.x. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18177454.

25. Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, Kornberg J, Ceyhan GO, Mueller K, Friess H, Thrum K. Combining 18F-FDG positron emission tomography with Up-to-seven criteria for selecting suitable liver transplant patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Oct 26;7(1):14176. doi: 10.1038/s41598-017-14430-9. PMID: 29074969; PMCID: PMC5658419.

26. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1. PMID: 29433850.



27. Kumar V, Fausto N, Abbas A, Jon C. Asster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (9th ed.). Saunders. pp. 2015;32:870–873 ISBN 978-1455726134.
28. Lee JD, Yang WI, Park YN, Kim KS, Choi JS, Yun M, Ko D, Kim TS, Cho AE, Kim HM, Han KH, Im SS, Ahn YH, Choi CW, Park JH. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased (18)F-FDG uptake. *J Nucl Med.* 2005 Oct;46(10):1753-9. PMID: 16204727.
29. Lee JE, Jang JY, Jeong SW, Lee SH, Kim SG, Cha SW, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Jin SY, Choi DL. Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 21;18(23):2979-87. doi: 10.3748/wjg.v18.i23.2979. PMID: 22736922; PMCID: PMC3380326.
30. Lee JW, Hwang SH, Kim DY, Han KH, Yun M. Prognostic Value of FDG Uptake of Portal Vein Tumor Thrombosis in Patients With Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2017 Jan;42(1):e35-e40. doi: 10.1097/RLU.0000000000001422. PMID: 27775940.
31. Lee JW, Oh JK, Chung YA, Na SJ, Hyun SH, Hong IK, Eo JS, Song BI, Kim TS, Kim DY, Kim SU, Moon DH, Lee JD, Yun M. Prognostic Significance of <sup>18</sup>F-FDG Uptake in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization or Concurrent Chemoradiotherapy: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Nucl Med.* 2016 Apr;57(4):509-16. doi: 10.2967/jnumed.115.167338. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26742711.
32. Lee SD, Kim SH, Kim YK, Kim C, Kim SK, Han SS, Park SJ. (18)F-FDG-PET/CT predicts early tumor recurrence in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2013 Jan;26(1):50-60. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01572.x. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23106431.
33. Lee SM, Kim HS, Lee S, Lee JW. Emerging role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for guiding management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2019 Mar 21;25(11):1289-1306. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1289. PMID: 30918424; PMCID: PMC6429342.
34. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, Han JK, Choi BI. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015 Apr;275(1):97-109. doi: 10.1148/radiol.14140690. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559230.
35. Lewandowski RJ, Salem R. Yttrium-90 radioembolization of hepatocellular carcinoma and metastatic disease to the liver. *Semin Intervent Radiol.* 2006 Mar;23(1):64-72. doi: 10.1055/s-2006-939842. PMID: 21326721; PMCID: PMC3036309.
36. Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012 Sep;81(9):2417-22. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.08.004. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21899970.
37. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Gretten TF, Meyer T, Lencioni R. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 May;18(5):293-313. doi: 10.1038/s41575-020-00395-0. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33510460.
38. Ma KW, Cheung TT. Surgical resection of localized hepatocellular carcinoma: patient selection and special consideration. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016 Dec 28;4:1-9. doi: 10.2147/JHC.S96085. PMID: 28097107; PMCID: PMC5207474.
39. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, Malaguarnera M, Bertino G, Berretta M. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers.* 2013;34(4):219-28. doi: 10.3233/DMA-130964. PMID: 23396291; PMCID: PMC3809974.
40. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913. PMID: 29624699.
41. Moon CM, Bang S, Chung JB, Park SW, Song SY, Yun M, Lee JD. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differential diagnosis and staging of

cholangiocarcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;23(5):759-65. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05173.x. Epub 2007 Oct 10. PMID: 17931372.

42. Morita SY. Tribulations and Triumphs of the COVID-19 Pandemic on Cancer Care in Hawai'i. *Hawaii J Health Soc Welf*. 2022 May;81(5):142-143. PMID: 35528751; PMCID: PMC9077566.

43. Na SJ, Oh JK, Hyun SH, Lee JW, Hong IK, Song BI, Kim TS, Eo JS, Lee SW, Yoo IR, Chung YA, Yun M. 18F-FDG PET/CT Can Predict Survival of Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Nucl Med*. 2017 May;58(5):730-736. doi: 10.2967/jnumed.116.182022. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27789714.

44. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana CRA, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, Sarin SK. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017 Jul;11(4):317-370. doi: 10.1007/s12072-017-9799-9. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28620797; PMCID: PMC5491694.

45. Padia SA, Lewandowski RJ, Johnson GE, Sze DY, Ward TJ, Gaba RC, Baerlocher MO, Gates VL, Riaz A, Brown DB, Siddiqi NH, Walker TG, Silberzweig JE, Mitchell JW, Nikolic B, Salem R; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Jan;28(1):1-15. doi: 10.1016/j.jvir.2016.09.024. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27836405.

46. Park TG, Yu YD, Park BJ, Cheon GJ, Oh SY, Kim DS, Choe JG. Implication of lymph node metastasis detected on 18F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2014 Jan;39(1):1-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182867b99. PMID: 24335565.

47. Seo HJ, Kim GM, Kim JH, Kang WJ, Choi HJ. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma: detection of bone metastasis and prediction of prognosis. *Nucl Med Commun*. 2015 Mar;36(3):226-33. doi: 10.1097/MNM.0000000000000246. PMID: 25460306.

48. Seo S, Hatano E, Higashi T, Nakajima A, Nakamoto Y, Tada M, Tamaki N, Iwaisako K, Mori A, Doi R, Ikai I, Uemoto S. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts lymph node metastasis, P-glycoprotein expression, and recurrence after resection in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2008 Jun;143(6):769-77. doi: 10.1016/j.surg.2008.01.010. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18549893.

49. Smits MLJ, Dassen MG, Prince JF, Braat AJAT, Beijst C, Bruijnen RCG, de Jong HWAM, Lam MGEH. The superior predictive value of 166Ho-scout compared with 99mTc-macroaggregated albumin prior to 166Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Apr;47(4):798-806. doi: 10.1007/s00259-019-04460-y. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399801; PMCID: PMC7075844.

50. Song YS, Paeng JC, Kim HC, Chung JW, Cheon GJ, Chung JK, Lee DS, Kang KW. PET/CT-Based Dosimetry in 90Y-Microsphere Selective Internal Radiation Therapy: Single Cohort Comparison With Pretreatment Planning on (99m)Tc-MAA Imaging and Correlation With Treatment Efficacy. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(23):e945. doi: 10.1097/MD.0000000000000945. PMID: 26061323; PMCID: PMC4616469.

51. Srinivas SM, Natarajan N, Kuroiwa J, Gallagher S, Nasr E, Shah SN, DiFilippo FP, Obuchowski N, Bazerbashi B, Yu N, McLennan G. Determination of Radiation Absorbed Dose to Primary Liver Tumors and Normal Liver Tissue Using Post-Radioembolization (90)Y PET. *Front Oncol*. 2014 Oct 13;4:255. doi: 10.3389/fonc.2014.00255. PMID: 25353006; PMCID: PMC4195277.

52. Stella M, Braat AJAT, van Rooij R, de Jong HWAM, Lam MGEH. Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Nov;45(11):1634-1645. doi: 10.1007/s00270-022-03187-y. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35729423; PMCID: PMC9626412

53. Sun DW, An L, Wei F, Mu L, Shi XJ, Wang CL, Zhao ZW, Li TF, Lv GY. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jan;41(1):33-41. doi: 10.1007/s00261-015-0603-9. PMID: 26830609.

54. Sundram FX, Buscombe JR. Selective internal radiation therapy for liver tumours. *Clin Med (Lond)*. 2017 Oct;17(5):449-453. doi: 10.7861/clinmedicine.17-5-449. PMID: 28974597; PMCID: PMC6301920.
55. Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, Huchet V, Ancel D, Grange JD, Rosmorduc O. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med*. 2010 Nov;51(11):1699-706. doi: 10.2967/jnumed.110.075507. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20956466.
56. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Sasayama S, Yonekura Y, Tanaka A, Yamaoka Y, Yamamoto K, Konishi J. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl Med*. 1995 Oct;36(10):1811-7. PMID: 7562048.
57. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, Kneteman NM. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):158-65. doi: 10.1002/hep.27787. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25777590.
58. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, Hsia CY, Wu CW. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2000 Jun;127(6):603-8. doi: 10.1067/msy.2000.105498. PMID: 10840353.
59. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014.
60. Wu B, Zhang Y, Tan H, Shi H. Value of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of portal vein tumor thrombus in patients with hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Jul;44(7):2430-2435. doi: 10.1007/s00261-019-01997-2. PMID: 30944961.
61. Wu HB, Wang QS, Li BY, Li HS, Zhou WL, Wang QY. F-18 FDG in conjunction with 11C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2011 Dec;36(12):1092-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182335df4. PMID: 22064078.
62. Wudel LJ Jr, Delbeke D, Morris D, Rice M, Washington MK, Shyr Y, Pinson CW, Chapman WC. The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Am Surg*. 2003 Feb;69(2):117-24; discussion 124-6. PMID: 12641351.
63. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, Okano K, Kashiwagi H, Deguchi A, Kaji M, Ohkawa M. Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2008 Aug;49(8):1245-8. doi: 10.2967/jnumed.108.052639. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18632827.
64. Ye YF, Wang W, Wang T, Yu J, Geng L, Yu SF, Yan S, Zheng SS. Role of [18F] fludeoxyglucose positron emission tomography in the selection of liver transplantation candidates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Jun;16(3):257-263. doi: 10.1016/s1499-3872(17)60011-0. PMID: 28603093.
65. Zhao YJ, Ju Q, Li GC. Tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2013 Jul;1(4):593-598. doi: 10.3892/mco.2013.119. Epub 2013 May 13. PMID: 24649215; PMCID: PMC3915636.

### РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

*П.О. Король, М.С. Лукашенко, О.В. Щербіна,  
В.П. Івчук, Ю.П. Северин*

В роботі висвітлено роль ПЕТ та СВПТ в діагностиці та лікуванні холангіокарциноми та ГЦР. При ГЦР ПЕТ може бути корисним у виявленні віддалених метастазів, оцінці загальної і безрецидивної виживаності. В свою чергу, при холангіокарциномі ПЕТ є більш діагностично інформативним ніж КТ при виявленні віддалених метастазів та відіграє важливу роль при прогнозуванні рецидиву після хірургічної резекції. Надані дані про застосування різних видів радіофармпрепаратів та їх комбінацій. Наведено порівняння їх чутливості та специфічності, які продемонстрували найкращі результати при використанні комбінації ФДГ + холін. Продемонстровано ефективність ПЕТ у відборі пацієнтів перед трансплантацією, можливість оцінювати розподіл активності та проводити кількісну оцінку поглиненої дози при

СВПТ, що у свою чергу дозволяє передбачити терапевтичну відповідь та результат. Розглянуті різні види мікросфер для СВПТ, зокрема мікросфери зі смоли Y-90, мікросфери зі скла Y-90 та Ho-166-полі-Мікросфери з L-молочною кислотою. Серед яких найбільший інтерес викликають мікросфери 166Ho - перевагою яких є можливість проводити процедуру діагностики та лікування однією і тією ж радіологічною міткою, тобто застосовуватись в тераностичному підході, теоретично зменшуючи розбіжності між плануванням і процедурою лікування. СВПТ може використовуватись як окремо, так і в комбінації з іншими видами лікування на різних стадіях пухлинного захворювання.

**Ключові слова:** ПЕТ (позитронно-емісійна томографія), ГЦР (гепатоцелюлярний рак), СВПТ (селективна внутрішня променева терапія), холангіокарцинома.

## THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

*P.O. Korol, M.S. Lukashenko,  
O.V. Shcherbina, V.P. Ivchuk, Yu.P. Severyn*

The article highlights the role of PET and SIRT in the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma and HCR. In HCR, PET can be useful

in detecting distant metastases, assessing overall and recurrence-free survival. In the case of cholangiocarcinoma, PET is more diagnostically informative than CT when detecting distant metastases and plays an important role in predicting recurrence after surgical resection. Data on the use of various types of radiopharmaceuticals and their combinations are provided. A comparison of their sensitivity and specificity is presented, which showed the best results when using the combination of FDG + choline. The effectiveness of PET in the selection of patients before transplantation, the ability to assess the distribution of activity and to quantify the absorbed dose in SIRT, which in turn allows to predict the therapeutic response and outcome, has been demonstrated. Different types of microspheres for SIRT are considered, in particular, 90Y-resin, 90Y-glass, and 166Ho-poly-L-lactic acid (PLLA). Among them, the most interesting are 166Ho microspheres, which have the advantage of being able to perform diagnostics and treatment with the same radiological label, i.e., to be used in a theranostic approach, theoretically reducing discrepancies between the planning and treatment procedure. SIRT can be used both alone and in combination with other types of treatment at different stages of tumor disease.

**Key words:** PET (positron emission tomography), HCC (hepatocellular carcinoma), SIRT (selective internal radiation therapy), cholangiocarcinoma.

## 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, лівє – 2,5 см, правє – 1,5 см. Шриффт – 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 .....