

Резюме

Гельнер Н.В., Наконечний А.Й., Заставна Д.В., Тиркус М.Я., Сосніна К.О. *Клініко-генеалогічні дослідження у пацієнтів з крипторхізмом.*

В роботі відстоюється теза високої результативності комплексу клінічних та генетичних досліджень пацієнтів з крипторхізмом та їхніх родин. Встановлено, що у 40% обстежених пацієнтів крипторхізм супроводжувався супутніми захворюваннями, дизморфічними рисами та вродженими аномаліями. За даними генеалогічного дослідження обтяжений репродуктивний анамнез виявлено у 45% обстежених матерів пробандів, 15,8% обстежених родин мають сімейну форму крипторхізму, мультифакторні захворювання засвідчено у понад половини родичів I, II та III ступеня спорідненості у всіх родин обстежуваних. У 5,7% обстежених пацієнтів зафіксовані зміни каріотипу та мікроделеції Y-хромосоми.

Ключові слова: крипторхізм, клінічні та генеалогічні дослідження, генетичні передумови крипторхізму.

Резюме

Гельнер Н.В., Наконечный А.И., Заставна Д.В., Тиркус М.Я., Соснина К.А. *Клинико-генеалогические исследования у пациентов с крипторхизмом.*

В работе отстаивается тезис высокой результативности комплекса клинических и генетических исследований у пациентов с крипторхизмом. Установлено, что у 40% обследованных пациентов крипторхизм сопровождается сопутствующими болезнями, дисморфическими чертами и врожденными аномалиями. Генеалогические исследования показали осложненный репродуктивный анамнез у 45% обследуемых матерей пробандов, 15,8% обследуемых семей имеют семейную форму крипторхизма, мультифакториальные болезни обнаружены у более чем половины родственников I, II та III степени родства во всех семьях обследуемых пациентов. У 5,7% обследованных обнаружены аномалии каріотипа и микроделеции Y-хромосома.

Ключові слова: крипторхизм, клинические и генеалогические исследования, генетическая предрасположенность к крипторхизму.

Summary

Hellner N., Nakonechnyj A., Zastavna D., Tyrkus M. *Clinical and genealogical studies in patients with cryptorchism.*

Our work confirm the thesis of high results for complex of clinical and genetic investigations in patients with cryptorchism. In 45% of patients cryptorchism is associated with different diseases, dysmorphic features and birth defects. Genealogical studies show maternal reproductive disorders in 45% of cases. 15,8% families has familial form of cryptorchism, multifactorial diseases take place in more than a half of I, II or III degree relatives. In 5,7% of patients have abnormal karyotype and microdeletions of Y-chromosome.

Key words: cryptorchism, clinical and genealogical studies, genetic predisposition for cryptorchism.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.М.Смірнов

ИНДИВИДУАЛЬНА РАДІАЦІЙНА ЧУТЛИВІСТЬ ПУХЛИН (РАДІОБІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ)

Е.А. Дьоміна, В.С. Іванкова

*Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (Київ)
Національний інститут раку МОЗ України (Київ)*

Вступ

Досвід досліджень, що пов'язані із терапевтичним опроміненням онкологічних хворих, переконливо довів, що сучасна радіаційна онкологія не має достатньо повної теоретичної бази для подальшого удосконалення, оскільки ґрунтується на емпіричних результатах клінічного характеру значно більше, ніж на радіобіологічних, в тому числі біодозиметричних, дослідженнях. Гетерогенність структури та складу тканин, популяції хворих призводить до великих затруднень при виборі біологічно значимих параметрів опромінення.

Радіобіологи відзначають "наближення до межі можливостей променевих методів лікування злоякісних новоутворень, незважаючи на використання найновіших досягнень ядерної фізики, радіаційної техніки та біологічних засобів керування променевими реакціями нормальних і пухлинних клітин" [15].

Послаблення уваги радіобіологів до ушкоджуючих ефектів іонізуючих випромінювань (ІВ) у великих дозах пояснюється, у першу чергу, Чорнобильською катастрофою, внаслідок чого інтереси дослідників змістилися у бік вивчення дії ІВ у діапазоні малих доз. На думку фахівців ВООЗ, у майбутньому через пізню діагностику значна частка онкологічних хворих буде потребувати більш ефективної променевої терапії (ПТ) [12]. На сьогодні в онкології використовуються практично всі види електромагнітних та іонізуючих випромінювань, починаючи від постійних електричних і магнітних полів та далі за всією шкалою хвиль або енергій. За допомогою різних джерел випромі-

нювань і радіонуклідів вирішуються численні завдання діагностики, візуалізації внутрішніх органів і променевого впливу на пухлини та пухлинні клітини: Для вирішення центрального завдання ПТ - максимального ураження пухлин при мінімальному пошкодженні оточуючих їх нормальних тканин - застосовуються різні методи та засоби, і саме, шляхом їх удосконалення іде розвиток ПТ [7, 8, 19]. При цьому велике значення має врахування та впровадження досягнень у галузі фундаментальної і прикладної радіобіології.

Проте безсумнівно успіх ПТ злоякісних новоутворень у кожному конкретному випадку залежить від особливостей перебігу онкологічного процесу, реактивності організму. Пухлини однакової гістологічної структури, розміру та локалізації, при одному і тому самому курсі терапевтичного опромінювання по-різному регресують у хворих. Це пов'язане з тим, що клітини різних видів новоутворень і навіть однієї локалізації і гістогенезу суттєво відрізняються вихідною радіочутливістю, яка оцінюється за нахилом кривої "доза-ефект" у діапазоні доз, що використовуються у ПТ [14]. При опромінюванні клітинних культур, одержаних з різних пухлин, показана кореляція між нахилом початкової ділянки кривої виживаності клітин (коефіцієнт α) та ефективністю променевої терапії конкретної пухлини. Чим менше значення цього коефіцієнта, тим гірше вилікування пухлини. Для клітинних ліній, отриманих з радіорезистентних пухлин (меланом і гемобластом) коефіцієнт α становить відповідно 0,24 та 0,26, а для радіочутливих (лімфом і карцином) відповідно 0,45 та 0,65. Радіочутливість клітин у культурах корелює з результатом променевої терапії відповідних хворих. Поряд з індивідуальними відмінностями радіочутливості пухлин існує також різна здатність їх клітин до відновлення від радіаційно-індукованих пошкоджень.

Протягом тривалого часу вважалося, що повільна регресія притаманна радіорезистентним пухлинам, внаслідок чого вони недостатньо реагують на опромінювання. У цьому зв'язку важливо відзначити, що клітини, які гинуть репродуктивно, після опромінювання здатні пройти у пухлині ще 5 мітозів, внаслідок чого пухлина може навіть збільшуватися у розмірах. Оск-

ільки пухлинні клітини гинуть у мітозі, то швидкість регресії залежить також від частки клітин, що проліферують [9]. Це означає, що прямого кореляційного зв'язку між швидкістю регресії та радіочутливістю пухлини може й не бути, тому що у цьому випадку впливає мала швидкість зменшення кількості клітин у пухлині. Для окремих пухлин виявлено, що висока швидкість зменшення їх обсягу є показником ефективності променевої терапії. Таким чином, показником успішного лікування є не тільки початкова швидкість регресії пухлини, але й її обсяг наприкінці курсу променевої терапії. Це свідчить, що швидкість регресії пухлини є об'єктивним прогностичним критерієм у тому випадку, коли висока швидкість загибелі клітин супроводжується високою швидкістю їх втрати [9].

У роботах [2, 10, 11, 13, 17] наводяться результати багаторічних досліджень з питань розробки методів індивідуального прогнозування чутливості пухлин до променевої терапії. Вивчена вихідна проліферативна активність пухлин різного типу (рак орофарингіальної зони, шлунка, стравоходу, прямої кишки, гліобластом) у окремих хворих. Показано, що для деяких пухлин високий вихідний рівень проліферативної активності є ознакою сприятливого прогнозу. Для всіх вивчених пухлин суттєве зменшення проліферативної активності на початку курсу опромінювання є позитивним прогностичним фактором їх регресії (зменшення обсягу на 70-100%) або значного пошкодження тканини пухлини (патоморфоз III-IV ступеня) у окремих хворих. Цілком логічно, що один параметр не в змозі об'єктивно відобразити променеві реакції пухлин. У літературі обговорюється значущість низки біологічних параметрів: стадія захворювання, ступінь оксигенації пухлин, ступінь анеуплоїдії, швидкість проліферації, гематологічні показники, індивідуальна радіочутливість клітин, тощо. Велике значення для прогнозу індивідуальної реакції пухлин має експресія онкогенів, генів супресорів пухлинного росту; генів контролю клітинного циклу; генів, які регулюють апоптоз і ангиогенез та ін. Наприклад, мутації гена p53 часто пов'язані зі зниженням радіочутливості, а пригнічення полімеразної активності, навпаки, приводить до підвищення радіочутливості клітин.

При оцінці індивідуальної чутливості пухлинних клітин до опромінювання мають значення фактори, що пов'язані з організмом хворого: стан імунної системи (висока активність природних кілерів, наявність у пухлині імунних клітин, збільшення інфільтрації пухлини макрофагами і лімфоцитами протягом лікування); запальний процес, який підвищує радіочутливість нормальних клітин і знижує чутливість до опромінювання клітин пухлини та ін. [4]. Отже, розуміння особливостей, які визначають індивідуальну радіочутливість пухлин, буде сприяти її успішній цілеспрямованій модифікації.

За період від початкової стадії канцерогенезу до клінічного прояву пухлини набувають індивідуальних властивостей, генетично детермінованих. За низьку індивідуальну радіочутливість відповідають клітини пухлини, що перебувають в умовах гіпоксії, в стадії спокою та реплікативного синтезу ДНК, а також клітини з високим репаративним потенціалом. Співвідношення цих популяцій обумовлює гетерогенність пухлин, до відбивається на варіабельності радіочутливості. Одним із перспективних підходів до вивчення індивідуальної радіочутливості організму онкологічного хворого є оцінка цитогенетичного ефекту в лімфоцитах периферичної крові, індукованого тестуючим опроміненням в найбільш радіочутливій стадії клітинного циклу - постсинтетичній (G_2 -assay) [5]. За допомогою такого методичного підходу нами виявлено 12% гіперчутливих осіб до дії радіації, що доцільно враховувати при прогнозі постпроменевого ускладненя з боку здорових тканин онкологічних хворих.

В Національному інституті раку продовжується лікування онкологічних хворих, які мешкають на радіаційно-забруднених територіях у зв'язку з Чорнобильською катастрофою. Відзначається більша поширеність та агресивність пухлинного процесу у хворих цієї категорії, що зумовлює, певною мірою, індивідуальну варіабельність ефектів ПТ, в тому числі за даними цитогенетичного обстеження хворих, трансвагінального сканування тощо. Нам невідомі роботи, в яких зіставлялись би індивідуальна радіочутливість організму онкологічного хворого (G_2 -assay) з радіочутливістю пухлини. Подальша розробка методів прогнозування радіочутливості окремих хворих зі

злоякісними новоутворами з метою оптимізації ПТ актуальна у зв'язку зі зростанням онкологічної захворюваності в районах, що потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи.

На сьогодні накопичено значний експериментальний та клінічний матеріал з питань модифікації променевого ефектів, в тому числі при використанні гіпертермії [1, 16, 18]. Встановлено, що при нагріванні кровотік у пухлині зростає не так виражено, як у нормальних тканинах, а наприкінці експозиції звичайно послаблюється. Це призводить до гіршого відводу тепла від пухлини та сприяє вибірково прогріванню її клітин. Ракові клітини *in vivo* нагріваються в умовах підвищеної термочутливості, головним чином, через низькі значення рН у пухлині. Внаслідок зміни кровопостачання вказані відмінності від клітин нормальних тканин можуть у процесі здійснення гіпертермії поступово зростати. Таким чином, при використанні гіпертермії як ад'юванта променевої терапії найбільш важливою з радіобіологічних позицій є можливість переважного ураження радіорезистентних гіпоксичних клітин [14]. Радіосенсибілізуючий ефект гіпертермії пов'язаний також з пригніченням репарації сублетальних та потенційно летальних пошкоджень [18]. Причому інгібування репарації радіаційних пошкоджень ДНК під впливом підвищеної температури обумовлено утворенням міцних комплексів ДНК-білок. Провідну роль у загибелі клітин при нагріванні відіграють процеси пошкодження клітинних мембран, а у радіосенсибілізації клітин - пригнічення активності ферментів репарації.

Незважаючи на універсальний характер морфологічних відмінностей неопластичних тканин від нормальних (передусім, неповноцінність їх кровопостачання, яка є причиною появи у пухлині найбільш радіорезистентних клітин) параметри пухлини значно коливаються, навіть для злоякісних новоутворень певної локалізації, гістогенезу та прогресії. Тому для індивідуалізації лікування із застосуванням радіомодифікуючих агентів та прогнозування їх ефективності доцільно мати якомога більше інформації про рівень мікроциркуляції, гіпоксії та рН у пухлинах до та у процесі променевої терапії, а також результатів експериментально-лабораторних досліджень, ви-

конаних на модельних об'єктах.

Радіобіологічним обґрунтуванням розробки та застосування терморадіотерапії пухлин стали також дослідження, у яких було встановлено залежність гіпертермічного ефекту від стадії клітинного циклу. При оцінці виживання клітин свавців у культурі та виходу аберацій хромосом показано, що гіпертермія має найбільший радіосенсибілізуючий ефект у стадії синтезу ДНК [20]. Цей факт є цікавим та важливим практично тому, що саме в цей період клітини (у тому числі пухлинні) найбільш радіорезистентні. Враховуючи кореляцію між загибеллю клітин і частотою аберацій хромосом, можна припустити, що у гіпертермічній радіосенсибілізації клітин певну роль відіграють структурні мутації. Нами досліджені цитогенетичні ефекти гіпертермії на соматичних клітинах людини - культурі лімфоцитів периферичної крові [1, 3]. Встановлено, що найбільшу радіосенсибілізуючу дію має гіпертермія протягом однієї години після опромінювання в S-стадії - вихід аберацій хромосом підвищується більше ніж у 3 рази порівняно з одним опроміненням. Внаслідок цього післяпроменева гіпертермія "вирівнює" відмінності радіочутливості генетичного апарату клітин протягом клітинного циклу, що пов'язано з ефектом термічного пригнічення репаративних процесів. Отримані дані враховувалися при застосуванні гіпертермічного методу в онкологічній клініці.

В Національному інституті раку розроблений метод індуктивного нагрівання в ультрависокочастотному (УВЧ) діапазоні поверхневих і глибоко розташованих органів, який не має прямих аналогів. Регіонарну гіпертермію в магнітному УВЧ-полі проводили хворим на рак тіла матки безпосередньо перед сеансом гамма-терапії [6]. У перші 20 хв спостерігалось підвищення температури на поверхні слизової матки до 41-42° С і цей рівень температури підтримувався протягом 30-40 хв. Температура у прямій кишці впродовж всього сеансу гіпертермії не перевищувала 28-29° С. Наше дослідження показало, що використання гіпертермії, а у частини хворих і радіомодифікатора 5-фторурацилу, у поєднанні з променевою терапією при лікуванні хворих на рак тіла матки дало можливість значно посилити пошкоджувальну дію випромінювання і тим самим

підвищити п'ятирічну виживаність на 16-25%, залежно від наявності регіонарного метастазування.

Подальші успіхи радіаційної онкології ми пов'язуємо із майбутніми досягненнями в галузі радіобіології, перш за все, з дослідженням індивідуальної радіочутливості не лише пухлин, але й пухлиноносіїв, а також її цілеспрямованої модифікації.

Література

1. Гриневич Ю.А. Имунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Ю.А.Гриневич, Э.А.Демина. - Київ : Здоров'я, 2006. - 200 с.
2. Деденков А.А. Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию / А.А.Деденков, И.И.Пелевина, А.С.Саенко. - М.: Медицина, 1987. - 160 с.
3. Демина Э.А. Модификация (повышение) радиочувствительности хромосом лимфоцитов человека в эксперименте / Э.А.Демина, И.Р.Бариляк // Проблемы экологии та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2004. - Вип. 7 (60). - С. 227-230
4. Дьоміна Е.А. Радіобіологічні аспекти радіаційної онкології: індивідуальна чутливість пухлин та пухлиноносіїв до опромінення / Е.А.Дьоміна, В.С.Іванкова, Т.М.Козаренко // Укр. радіол. журнал. - 2007. - № 2 - С. 139-141
5. Дьоміна Е.А. Індивідуальна радіочутливість людини / Е.А.Дьоміна, М.О.Дружина, Н.М.Рябенко. - Київ : Логос, 2006. - 126 с.
6. Іванкова В.С. Променева і комбіноване лікування хворих на рак тіла матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.С.Іванкова. - Київ, 2000. - 35 с.
7. Лучевая терапия злокачественных опухолей : руководство для врачей / [Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др.] ; под ред. Е.С.Киселевой. - М.: Медицина, 1996. - 464 с.
8. Лучевая терапия в лечении рака : практическое руководство. - Лондон; Вайнхайм; Токио, 2000. - 338 с.
9. Пелевина И.И. Радиобиологические предпосылки прогнозирования реакции опухолей на радиационное воздей-

ствие / И.И.Пелевина, А.С.Саенко // Медицинская радиология. - 1986. - № 12. - С. 3-10.

10. Радиобиологические подходы к индивидуальному прогнозированию эффективности лучевой терапии опухолевых заболеваний / И.И.Пелевина, С.Л.Дарьялова, И.С.Сергеева, А.С.Саенко // Радиационная биология. Радиозэкология. - 2005. - Т. 45, № 6. - С. 657-663.

11. Поляков П.Ю., Каракулов Р.К., Пелевина И.И. и др. / Сборник трудов: Управление радиочувствительностью опухолей и нормальных тканей. - Алма-Ата, 1988. - С. 8-14.

12. Цыб А.Ф. Новые технологии в медицинской радиологии / А.Ф.Цыб // Российские медицинские вестн. - 1999. - № 2. - С. 47-50.

13. Ярмоненко С.П. Клиническая радиобиология / С.П. Ярмоненко, А.Г. Конопляников, А.А. Вайнсон. - М.: Медицина, 1992. - 320 с.

14. Ярмоненко С.П. Прогнозирование реакции опухоли на облучение и индивидуализация применения радиомодифицирующих агентов / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, С.В. Козин // Медицинская радиология. - 1986. - № 12. - С. 11-15.

15. Ярмоненко С.П. Проблема радиобиологии в конце XX столетия / С.П. Ярмоненко // Радиационная биология. Радиозэкология. - 1997. - Т. 37, № 4. - С. 480-492.

16. Chichet A. Hyperthermia - description of a method and a revive of clinical applications / A. Chichet, J. Skownek, M. Kubaszewska // Rep. Pract. Oncol. Radiother. - 2007. - V. 12, № 5. - P. 267-275.

17. Joiner M.C. Evidence for Induced Radioresistance from Survival and Other End Points: An Introduction / M.C. Joiner // Radiat. Res. - 1994. - Vol. 138. - P. 55-58.

18. Mitter S. Radiations effect of hyperthermia upon radiation-induced chromosome less in mutagen-sensitive *Drosophila melanogaster* / S. Mitter // Radiat. Res. - 1981. - V. 86, № 1. - P. 91-101.

19. Teaching course on radiation oncology: Principles of treatment and Evidence-based Practice for Radiotherapy //

Cairo, Egypt: ESTRO, IAEA, 2001. - 390 p.

20. Sapareto S.A. Combined effects of X-radiation and hyperthermia on CXO cells for variations temperatures and orders of application / S.A. Sapareto, L.E. Hopwood, W.G. Dewey // Radiat. Res. - 1978. - V. 73, № 2. - P. 221-233

Резюме

Дьоміна Е.А., Іванкова В.С. Індивідуальна радіаційна чутливість пухлин (радіобіологічні та клінічні аспекти).

В роботі проаналізовано вплив різних факторів на формування індивідуальної радіочутливості пухлин, які доцільно враховувати з метою її цілеспрямованої модифікації. Наведено результати власних радіобіологічних та клінічних досліджень з питань використання ад'юванта променевої терапії - гіпертермії при поєднаній променевої терапії хворих на рак тіла матки.

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

Резюме

Демина Э.А., Иванкова В.С. Индивидуальная радиационная чувствительность опухолей (радиобиологические и клинические аспекты).

В работе проанализировано влияние различных факторов на формирование индивидуальной радиочувствительности опухолей, которые целесообразно учитывать с целью ее целенаправленной модификации. Приведены результаты собственных радиобиологических и клинических исследований по использованию адьюванта лучевой терапии - гипертермии при сочетанной лучевой терапии больных раком тела матки.

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

Summary

Djomina E.A., Ivankova V.S. Individual radiation tumor sensitivity (radiobiological and clinical aspects).

The impacts of different factors on individual tumor radiosensitivity formation, that have to be taken into account for targeted modification, are analyzed. The results of radiobiological and clinical investigations of the usage of adjuvant radiotherapy - hyperthermia in combination with radiotherapy in patients with corpora uteri cancer are discussed.

Key words: individual radiosensitivity, thermoradiotherapy, individual prognosis of radiosensitivity, radioresistance, radiotherapy.

Рецензент д.мед.н., проф. С.В. Антипова