

Глава 4

НОВЕ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ

УДК 615.322-03-616-08

DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-18

**Вплив дієтичної добавки екстракту кореня борця
з радіопротективними властивостями на систему
кровотворення при дії іонізуючого опромінення**

**О. І. БУТРИМ¹, Г. В. ЦВІГУН¹, В. В. СОБЕЦЬКИЙ¹,
О. Я. ГЛАВАЦЬКИЙ³, І. Ю. ХУДЕЦЬКИЙ²,
А. А. ВОРОНКО²**

¹ – Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

² – Українська військова медична академія

³ – Інститут нейрохірургії НАМН України

Резюме

Обґрунтування та мета: Попередження розвитку гострої променевої хвороби, а також зниження інтенсивності її синдромального перебігу пов'язане з необхідністю подальшого пошуку, в тому числі, радіопротекторних препаратів. У медицині практичне застосування знайшли лише поодинокі препарати з радіозахисними властивостями. Пояснюється це тим, що більшість ефективних в дослідженнях на тваринах радіопротекторів мають високу радіозахисну дію в дозах, близьких до токсичних. Було досліджено дієтичну добавку (ДД), яка містить екстракт кореня борця, з радіопротекторними властивостями пролонгованої дії (препарат Доновіт ВС), який разом з радіозахисними якість має відновлювані властивості.

Методи. Дослідну групу склали 86 онкологічних хворих, яким в комплексне лікування основного захворювання включали ДД екстракту кореня борця. Середній

вік хворих становив (52,3±3,7) року. Контрольну групу склали 86 ідентичних за статтю і віком онкологічних хворих, які не отримували ДД. Вивчення відновлювальних властивостей на кровотворну систему після опромінення та інших радіопротекторних властивостей ДД екстракту кореня борця було виконано на 3-місячних статевозрілих самцях щурів лінії Вістар.

Результати. Встановлена ефективність ДД екстракту кореня борця в усуненні загальних променевих реакцій при променевій терапії в онкологічних хворих, його радіопротекторна дія та відновлювальний вплив на кровотворення після опромінення.

Висновки. Загальні променеві реакції були відсутні у хворих, у яких разом з променевою терапією застосовували ДД екстракту кореня борця (у контрольній групі хворих, ідентичних за віком і статтю, загальні променеві реакції склали понад 24%). Препарат проявляє радіопротективні якості за показниками клітинного складу периферичної крові та мітотичної активності клітин кісткового мозку опромінених тварин у діапазоні значень поглинутих доз радіації до 3–5 Гр.

Ключові слова: радіопротектор, променеві реакції, дієтична добавка екстракту кореня борця, променева терапія, онкологія, кровотворення, мітотична активність клітин кісткового мозку.

У теперішній час велика увага з боку суспільства приділяється впливу на людей природного радіоактивного фону, що складається з радіоактивності земної поверхні та атмосфери, продуктів харчування та самого організму.

Значне збільшення радіоактивного фону може привести до небажаних наслідків на планеті. Так, його підвищення за рахунок випробувань ядерної зброї, аварій на ядерних об'єктах значно збільшили захворюваність на злякисні новоутворення.

Переопромінення організму в професійальній діяльності може бути при недотриманні правил техніки безпеки чи при перебільшенні максимально допустимих рівнів опромінення. Максимально допустимими прийняті такі дози, що не викликають в організмі людини патологічних змін та не ведуть до соматичних та генетичних наслідків. Як максимально припустиму дозу при багаторазовому опроміненні в професійних умовах прийнята доза 5 бер на рік. Якщо доза опромінення перебільшує максимально допустимі рівні, можуть виникнути радіаційні ураження, що розподіляють за характером та тяжкістю радіаційного впливу.

Залежно від виду радіаційного впливу можуть бути ураження, викликані зовнішнім рентгенівським, β -, γ - чи нейтронним випромінюванням, внутрішнім (при надходженні до організму радіоактивних речовин) та змішаним (зовнішнім та внутрішнім) опроміненням. Тяжкість радіаційного ураження залежить від загальної дози та потужності опромінення.

У мирний час радіаційні ураження можуть виникати на виробництвах, пов'язаних з використанням іонізуючих випромінювань, при недотриманні правил безпеки, а також при виникненні аварійних ситуацій, в тому числі на атомних електростанціях.

В умовах застосування ядерної зброї радіаційні ураження викликають-ся проникаючою радіацією ядерного вибуху та опроміненням від забрудненої радіоактивними речовинами поверхні землі [1–2].

При бойових діях із застосуванням ядерної зброї радіаційні ураження можуть становити 30–50% загального числа санітарних втрат, а при застосуванні малих та надмалих ядерних боєприпасів відсоток радіаційних втрат може значно збільшитися [1].

Беручи до уваги, що в розвитку клінічних симптомів, що виникають при проведенні цитотоксичної та цитостатичної променевої терапії новоутворень та маніфестації гострої променевої хвороби лежать майже ідентичні патогенетичні механізми, можливо використати набутий досвід для розробки нових заходів профілактики та можливого лікування постраждалих внаслідок ядерного впливу.

Особливий інтерес для військової медицини становить кістково-мозкова форма гострої променевої хвороби, оскільки є перспектива повернення до строю осіб, які зазнали радіаційної дози до 6,0 Гр включно [1].

Попередження розвитку гострої променевої хвороби, а також зниження інтенсивності її синдромального перебігу пов'язане з необхідністю подальшого пошуку, в тому числі, радіопротекторних препаратів.

Радіопротектори є медикаментозними препаратами чи рецептурами, які при введенні в організм перед його опроміненням надають високу захисну дію. В практичній радіології, крім того, затвердилось термінологічне визначення – радіозахисний засіб. Під цим розуміється радіопротектор або радіозахисна рецептура, представлені в спеціальній, додатній для практичного застосування лікарській формі [2, 3].

У медицині практичне застосування знайшли лише поодинокі препарати з радіозахисними властивостями. Пояснюється це тим, що більшість ефективних в дослідженнях на тваринах радіопротекторів мають високу радіозахисну дію в дозах, близьких до токсичних. Безумовно, що такі препарати навіть в умовах клініки, де пацієнти знаходяться під суворим лікарським наглядом, можна застосовувати з великою обережністю. Що ж стосується препаратів, призначених для масового використання як медичних засобів захисту, то до них запроваджуються більш високі вимоги.

До теперішнього часу на медичному оснащенні військової медицини знаходиться медичний препарат з радіопротекторними властивостями – цистамін (Т2А332717) та медичний комплект «ЛУЧ» [4]. При веденні бойових дій цистаміном забезпечується до 110% штату особового складу [5]. В теперішній час цистамін різнобічно досліджений в радіобіологічному і фармакологічному плані. Він був одним з перших сірковмісних радіопротекторів короткотермінової дії, що пройшли апробацію в клінічних умовах на хворих, які отримували променеву терапію [3]. Але

застосування цієї групи радіопротекторів після впливу іонізуючого опромінення в більшості випадків неефективно, що стало підставою називати їх захисними препаратами.

Мета роботи: дослідити властивості дієтичної добавки (ДД) екстракту кореня борця з радіопротекторними властивостями пролонгованої дії (препарат Доновіт ВС), який поруч з радіозахисними якостями має і відновлювальні властивості.

Матеріали та методи

З 2000 р. у відділенні променевої терапії Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» при комбінованому та комплексному лікуванні хворих із злоякісними новоутвореннями застосовували ДД екстракту кореня борця – медичний препарат вітчизняного виробництва Доновіт ВС (містить додатково аскорбінову кислоту та кальцію стеарат), який має декілька фармакологічних властивостей. Зокрема, протипухлинний, протизапальний, анальгетичний, імуномодельючий, радіопротекторний ефекти.

Препарат застосовували при лікуванні онкологічних хворих як засіб, який цитостатично впливає на клітини новоутворення, однак при комбінованому лікуванні (на фоні променевої терапії) були виявлені його властивості значно покращувати перебіг променевого лікування.

Дослідну групу склали 86 онкологічних хворих, до комплексного лікування основного захворювання яких включали ДД екстракту кореня борця. Середній вік хворих становив (52,3±3,7) року.

30 хворих з пухлинами легень отримували ДД за наступною схемою: 14 хворих в процесі лікування по 2 табл. 3 рази на добу, 16 хворих в перерві між першим та другим етапами променевої терапії протягом 19 діб за схемою «гірка», а потім після лікування протягом місяця по 2 табл. 3 рази на добу.

Хворі з тимомами (7 пацієнтів) отримували ДД між першим та другим етапами променевої терапії за схемою «гірка» та після закінчення всього курсу променевого лікування (сумарна доза 60 Гр) впродовж місяця по 2 табл. 3 рази на добу.

Хворі з пухлинами яєчників та тіла матки (5 осіб) приймали ДД між першим (сумарна вогнищева доза 30 Гр) та другим (сумарна вогнищева доза 30 Гр) етапами променевої терапії за схемою «гірка» та в подальшому по 2 табл. 3 рази на добу впродовж місяця. Пацієнтки з пухлинами молочної залози (4 хворі) приймали ДД за цією ж схемою.

Хворі з гліальними пухлинами головного мозку (40 осіб) між першим (сумарна вогнищева доза 30 Гр) та другим (сумарна вогнищева доза 30 Гр) етапами, в перерві (21 доба) отримували ДД за схемою «гірка».

Після закінчення променевого лікування продовжували приймати вищевказаний препарат по 2 табл. 3 рази на добу впродовж 1–2 місяців.

Хворим проводили променеве лікування мілким фракціонуванням 5 разів на тиждень 1 раз на добу по 2 Гр до сумарних вогнищевих доз 60–65 Гр.

Контрольну групу склали 86 ідентичних за статтю і віком групи онкологічних хворих, які не отримували ДД.

Вивчення відновлювального впливу на кровотворну систему після опромінення та інших радіопротекторних властивостей ДД екстракту кореня борця було виконано у відділі Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Е. Кавецького НАН України і лабораторії радіаційної цитології Інституту експериментальної радіології Наукового центру радіаційної медицини НАМН України.

Експериментальні дослідження виконані на моделях 3-місячних статево-зрілих самцях щурів лінії Вістар. Тварин опромінювали одноразово на рентгенівському апараті РУМ-17: фільтри Cu 0,5 мм + Al 1 мм, потужність експозиційної дози 0,529 мА/кг.

Починаючи з доби опромінення, перед експозицією тваринам щоденно впродовж 30 діб давали ДД екстракту кореня борця (у вигляді водного розчину у кількості 10 мл тварині на добу). Розрахункова кількість препарату на одну тварину становила подвійну дозу (перераховану на масу тіла щура), рекомендовану для людини. Тварини були розподілені на 11 груп:

- 1) контрольні (інтактні) тварини;
- 2) опромінені в дозі 3 Гр;
- 3) опромінені в дозі 3 Гр.+ ДД екстракту борця;
- 4) опромінені в дозі 5 Гр;
- 5) опромінені в дозі 5 Гр+ ДД екстракту борця;
- 6) опромінені в дозі 6 Гр;
- 7) опромінені в дозі 6 Гр+ ДД екстракту борця.

Кожна група на початку дослідження складалась із 100 тварин.

Вивчали стан периферичної крові у всіх досліджуваних групах тварин, а також у контрольній неопроміненій групі. Дослідження виконували в динаміці: до опромінення, на 1, 4, 8, 16 та 30 добу після опромінення – в критичні терміни розвитку радіаційних уражень, встановлені в класичній радіобіології. Кров для досліджень забирали з хвостової вени тварин.

Досліджували кількість еритроцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів в 1 мм³ крові, кількість гемоглобіну (в абсолютних одиницях за загальноприйнятим принципом в перерахунку на 1 л крові). Крім складу периферичної крові, вивчали мітотичну активність клітин кісткового мозку за показниками мітотичного індексу з використанням тімидиновіткі [8]. Кістковий мозок для досліджень брали з стегнової

кістки щурів [9]. Мітотичну активність відображали у відсотках загальної суми клітин.

Результати досліджень обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм MS Excel 2000.

Результати та їх обговорення

ДД екстракту кореня борця зареєстрований Міністерством охорони здоров'я України як ДД. Основна діюча речовина препарату – алкалоїди кореня борця (Аконіта) в дозуванні 1,25 мкг в одній таблетці дає змогу затримувати ріст пухлин до 70–80%, справляє ефективну антиангіогенну, радіозахисну, протизапальну, імуномодельуючу, антиаритмічну та антитоксичну дію. В теперішній час ДД екстракту кореня пройшла завершальну стадію клінічних випробувань для реєстрації як медичного (фармакологічного) препарату та 01.03.2019 р. подана на державну реєстрацію.

У процесі використання було виявлено, що загальні променеві реакції (головний біль, нудота, запаморочення, зміни в клітинному складі крові) були відсутні у хворих, які сумісно з променевою терапією приймали ДД.

У контрольній групі хворих загальні променеві реакції склали 24,4% (21 хворий). Основним ускладненням променевої терапії було зниження при закінченні променевого лікування кількості лейкоцитів крові нижче $2,2 \times 10^9/\text{л}$ (18 осіб), що у трьох хворих не дало змогу провести повний лікувальний курс.

Експериментальні дані дають можливість скласти наступну картину радіаційних уражень при конкретно використовуваних дозах радіації.

Доза 3 Гр викликала зміни тільки середніх значень таких показників, як кількість еритроцитів, гемоглобіну та нейтрофілів. Ці зміни були статистично недостовірними відносно норми. Однак застосування ДД екстракту кореня борця приводило до норми перелічені показники. Що стосується інших показників (лейкоцити, моноцити, лімфоцити та мітотичний індекс), то доза 3 Гр викликала статистично достовірне їх зменшення на 1, 4 та 8-му добу після впливу радіації. ДД екстракту кореня борця сприяє нормалізації цих показників. Слід зазначити, що доза 3 Гр, за нашими даними, складає 2/30 летальної дози (ЛД). При застосуванні ДД при цій дозі опромінення загиблих тварин не було.

А в групі експериментальних тварин, які отримали дозу опромінення 5 Гр (ЛД 17/30), 17% тварин загинули до 30-ї доби після опромінення в зв'язку з більш суттєвими радіаційними порушеннями:

- статистично достовірного збільшення кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну на 1 добу та зменшення цих показників на 16 добу;
- статистично достовірного зменшення вмісту лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів при всіх термінах дослідження з максимальними відхиленнями на першій добі;

- статистично достовірного зменшення (в 3 рази) здатності клітин кісткового мозку до ділення за показниками мітотичного індексу.

Застосування ДД екстракту кореня борця при цій дозі зменшувала загибель тварин у 3 рази до ЛД 5/30. Це супроводжувалось статистично достовірною нормалізацією кількості еритроцитів, гемоглобіну та лімфоцитів крові. Відмічалась також статистично достовірна вища кількість лейкоцитів, нейтрофілів та моноцитів порівняно з їх рівнем у контрольній групі тварин, які не отримували ДД, але нормалізації цих показників не відбулося. При цьому ДД сприяла суттєвому підвищенню мітотичної активності клітин кісткового мозку – в найкритичніший для організму термін – 1 та 4 доба – цей показник покращувався (збільшився) майже в 2 рази.

При дозі опромінення 6 Гр (ЛД 50/30) 50% тварин загинуло до 30-ї доби після радіаційного впливу внаслідок значних радіаційних порушень в системі кровотворення. Застосування ДД екстракту кореня борця у цій групі призводило до статистично не підтверженої тенденції щодо нормалізації окремих показників крові та впливало на стан кісткового мозку.

Результати виконаної роботи продемонстрували, що ДД екстракту кореня борця має радіопротекторні властивості та відновлюючі властивості на систему кровотворення після радіаційного впливу. За критерієм виживання тварин, що є основним при таких випробуваннях, ці властивості препарату максимально проявляються при дозах 3–5 Гр.

Необхідність використання ДД екстракту кореня борця може виникнути як у мирний, так і у воєнний час.

Механізми радіопротекторної дії ДД відрізняється від дії цистаміну. Ці препарати не конкурують, а доповнюють один одного, що створює передумови для зниження летальності у ранній час після впливу радіації, а в подальшому значно знизить ризик розвитку віддалених наслідків іонізуючого випромінювання (онкологічні захворювання).

Висновки

1. Загальні променеві реакції (головні болі, нудота, запаморочення, зміни в показниках крові) були відсутні у хворих, яким разом з променевою терапією застосовували ДД екстракту кореня борця (у контрольній групі хворих, ідентичних за віком і статтю, загальні променеві реакції склали понад 24%).

2. ДД екстракту кореня борця проявляє радіопротективні якості стосовно показників клітинного складу периферичної крові та мітотичної активності клітин кісткового мозку у тварин у діапазоні значень поглинутих доз радіації до 3–5 Гр.

3. Динаміка та характер відновлення кровотворення (за вивченими показниками) у ранній критичний для організму післярадіаційний термін вказує на перспективне використання ДД екстракту кореня борця в діапазоні доз радіації до ЛД 50/30.

Література

1. Машенко М. П., Мечов Д. С., Мурашко В. О. Радіаційна гігієна. Харків: Інститут монокристалів, 1999. 187 с.
2. Руководство по военно-полевой терапии. М. : Военное издательство, 1988. 514 с.
3. Гембицкий Е. В., Владимиров В. Г. Военная радиология. Ленинград, 1985.
4. Собецкий В. В., Аксенов Г. Н. Доновит-ВС. Борец за жизнь. К. : Планета людей, 2004. 84 с.
5. Собецкий В. В., Бойчак М. П. Лекарственные растения в борьбе против рака. К. : Планета людей, 2006. 108 с.
6. Собецкий В. В., Бойчак М. П., Бутрим А. И. Лекарственные растения в борьбе против рака. К. : Макрос, 2009. 132 с.
7. Собецкий В. В., Бойчак М. П. Лекарственные растения в борьбе против рака. К., 2004. 97 с.
8. Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС / Я. И. Серкиз и др. Киев : Наукова думка, 1992. 170 с.
9. Руководство по радиационной гематологии : пер. с англ. М. : Медицина, 1974. 328с.

Влияние диетической добавки экстракта корня борца с радиопротекторными свойствами на систему кроветворения при воздействии ионизирующего облучения

**А. И. БУТРИМ¹, Г. В. ЦВИГУН¹, В. В. СОБЕЦКИЙ¹,
О. Я. ГЛАВАЦКИЙ³, И. Ю. ХУДЕЦКИЙ², А. А. ВОРОНКО²**

¹ – Национальный военно-медицинский клинический центр
«Главный военный клинический госпиталь»

² – Украинская военная медицинская академия

³ – Институт нейрохирургии НАМН Украины

Резюме

Обоснование и цель. Предупреждение развития острой лучевой болезни, а также снижение интенсивности ее синдромального течения связано с необходимостью дальнейшего поиска, в том числе, радиопротекторных препаратов. В медицине практическое применение нашли лишь единичные препараты с радиозащитными свойствами. Объясняется это тем, что большинство эффективных в исследованиях на животных радиопротекторов имеют высокое радиозащитное действие в дозах, близких к токсическим. Была исследована диетическая добавка (ДД) экстракта корня борца с радиопротекторными свойствами пролонгированного действия (препарат Доновит ВС), который наравне с радиозащитными качествами имеет и восстанавливающие свойства.

Методы. Опытную группу составили 86 онкологических больных, которым в комплексное лечение основного заболевания включали ДД экстракта корня борца. Средний возраст больных составил (52,3±3,7) года. Контрольную группу составили 86 идентичных по полу и возрасту онкологических больных, не получавших ДД. Изучение восстанавливающих свойств на кроветворную систему после облучения и другие радиопротекторные свойства ДД экстракта корня борца было выполнено на 3-х месячных половозрелых самцах крыс линии Вистар.

Результаты. Установлена эффективность ДД экстракта корня борца в устранении общих лучевых реакций при лучевой терапии у онкологических больных, его радиопротекторное и восстанавливающее воздействие на кроветворение после облучения.

Выводы. Общие лучевые реакции отсутствовали у больных, которым вместе с лучевой терапией назначали ДД экстракта корня борца. В контрольной группе больных общие лучевые реакции имели место у более 24% больных. ДД проявляет радиозащитные свойства на показатели клеточного состава периферической крови и митотической активности клеток костного мозга облученных животных в диапазоне величин поглощенных доз радиации до 3–5 Гр.

Ключевые слова: радиопротектор, лучевые реакции, диетическая добавка экстракта корня борца, лучевая терапия, онкология, кроветворение, митотическая активность клеток костного мозга.

Influence of dietary supplement of root extract of wrestler with radioprotective properties on hematopoiesis system under exposure of ionizing radiation

**O. I. BUTRIM¹, G. V. TSVIGUN¹, V. V. SOBETSKY¹,
O. YA. GLAWATSKY³, I. YU. HUDETSKY², A. A. VORONCO²**

¹ – National Military Clinical Medical Center «Main Military Clinical Hospital»

² – Ukrainian Military Medical Academy

³ – Institute of Neurosurgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Summary

Background. The prevention of the development of acute radiation sickness, as well as the reduction of the intensity of its syndrome-based natural course is associated with the need for further search, including radioprotective drugs. In medicine, only few preparations with radioactive properties have practical applications. This may be explained by the fact that the majority of radioactive substances, which were effective in animal studies, have a high radioactive effect at doses that are close to toxic. We investigated the dietary supplement (DS) of root extract of wrestler with radioprotective properties of prolonged action (Donovit VS), which, along with radioactive properties, also has renewable properties.

Methods. The experimental group included 86 oncological patients, who received together with comprehensive treatment for underlying disease DS of root extract of wrestler. The average age of patients was (52.3±3.7) years. The control group included 86 gender-identical and age-matched cancer group patients who did not receive this DS.

Study of restorative properties on the hematopoietic system after irradiation and other radioprotective properties of DS of root extract of wrestler was performed on 3-month-old mature male rats of the Wistar line.

Results. *The effectiveness of DS of root extract of wrestler in amelioration of general radiation radiotherapy reactions in cancer patients has been established, as well as its radioprotective and restorative effects on hematopoiesis after irradiation.*

Conclusions. *General radiological responses were absent in patients who, together with radiotherapy, received DS of root extract of wrestler (in the control group of patients of the similar age and sex, the total radiation reactions reached more than 24%). The DS of root extract of wrestler shows radioprotective properties in the setting of the cellular composition of peripheral blood and the mitotic activity of the bone marrow cells of irradiated animals in the range of values of absorbed radiation doses up to 3–5 Gy.*

Key words: *radioprotector, radiation reactions, dietary supplement of root extract of wrestler, radiation therapy, oncology, hematopoiesis, myototic activity of bone marrow cells.*

УДК 616.61-003.4

DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-19

Досвід черезшкірної пункційної склеротерапії кіст нирок

С. В. ГОЛОВКО¹, Я. В. СОБКОВ¹,
О. Ф. САВИЦЬКИЙ², Д. О. ВАЛЕРКО¹

¹ – Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»

² – Українська військово-медична академія

Резюме. *Протягом 2015–2017 рр. в клініці урології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» було виконано перкутанну пункційну склеротерапію кіст нирок 67 пацієнтам. Розміри кіст коливалися від 5 до 23 см (середній розмір 8,7 см). Об'єм рідини, аспірованої з порожнини кіст в ході лікування, коливався від 70 мл до 4490 мл (в середньому 238 мл). Кісти нирок у всіх пролікованих хворих належали до I категорії за класифікацією Bosniak. Показаннями до перкутанної пункційної склеротерапії кіст нирок вважали: 1) наявність кісти діаметром 5 см і більше; 2) больовий синдром, пов'язаний з кістою нирки, 3) артеріальну гіпертензію; 4) наявність сечового синдрому на фоні кіст нирок за умов відсутності виявлення інших причин сечового синдрому. Склеротерапію кіст нирок виконували виключно в стаціонарних умовах під ультразвуковою візуалізацією. Втручання виконували під місцевою інфільтраційною анестезією розчином лідокаїну 0,5%. Після пункції кісти та аспірації її вмісту в порожнину кісти як склерозант вводили етиловий*