

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОДОВАН НАТАЛІ ЛЕОНІДІВНИ

УДК: 616.62-006.6:616.127:615.277.3:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ
ДОКСОРУБЦИНУ ЗА СИСТЕМНОГО ТА
ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО ВВЕДЕННЯ НА ТЛІ ПОВЕРХНЕВОГО
РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА
(експериментально-клінічне дослідження)

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____(підписано ЕП)___ Н. Л. Годован

Науковий керівник: Костюк Олександр Григорович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2021

АНОТАЦІЯ

Годован Н. Л. Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності доксорубіцину за системного та внутрішньоміхурового введення на тлі поверхневого раку сечового міхура (експериментально-клінічне дослідження) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дослідження присвячене оптимізації комплексного лікування поверхневого раку сечового міхура шляхом експериментального обґрунтування кардіобезпечності доксорубіцину за його серійного внутрішньоміхурового застосування на основі вивчення морфофункціонального стану серця, біохімічних та електрофізіологічних параметрів функціонування міокарду.

Всі досліді проведені за умови дотриманням біоетичних вимог Гельсінської декларації. У ході дослідження використані клінічні (ретроспективний аналіз карт обстеження пацієнтів, ЕКГ, УЗД, біохімічні дослідження крові), експериментальні методи дослідження (розробка та стандартизація моделі серійного внутрішньоміхурового введення доксорубіцину щурам). Виконано комплексну оцінку розвитку в міокарді запального процесу (за вмістом TNF- α), ремоделювання сполучної тканини (за рівнем вільного гідроксипроліну), ендотеліальної дисфункції (за змінами активності eNOS), процесів апоптозу (за рівнем каспази-3), оксидативного та нітрозативного стресу (за вмістом малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів та активності iNOS), визначено показники цитолізу кардіоміоцитів (за активністю ферментів КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ), проведено реєстрацію та аналіз ЕКГ, морфологічні дослідження міокарда у щурів, результати піддані статистичним методам обробки.

У клінічній частині роботи наведений ретроспективний аналіз карт пацієнтів, які лікувались з приводу раку сечового міхура на базі Подільського

регіонального центру онкології з 2016 по 2021 рр. Всі пацієнти перенесли трансуретральну резекцію сечового міхура, частина з них після операції отримували комбіновану хіміотерапію, яка включала введення доксорубіцину різними шляхами системно (внутрішньовенно) та локально (внутрішньоміхурово). Пацієнтів, які відповідали критеріям включення в клінічне дослідження, розподілили за типом отриманого лікування: *контрольна група* (35 осіб) – пацієнти, які мали діагноз раку сечового міхура, перебували в умовах стаціонару та лікувались виключно хірургічно (трансуретральна резекція); *дослідна група 1* (26 осіб), які отримували комбіноване лікування (трансуретральна резекція сечового міхура та хіміотерапевтичне лікування препаратом доксорубіцин шляхом системного (внутрішньовенного) застосування); *дослідна група 2* (33 особи), які отримували комбіноване лікування (трансуретральна резекція сечового міхура та хіміотерапевтичне лікування препаратом доксорубіцин шляхом локального (внутрішньоміхурового) введення).

Ретроспективний аналіз амбулаторних карт пацієнтів з поверхневим раком сечового міхура, які отримували післяопераційну хіміотерапію доксорубіцином показав, що рецидив захворювання реєструвався в 34,8% випадків проти понад 50% у пацієнтів без поліхіміотерапії. Скарги з боку серцево-судинної системи у хворих в групі з системним введенням доксорубіцину виникали на 12,5 % частіше, ніж за внутрішньоміхурового введення. Порушення серцево-судинної системи у чоловіків переважали такі у жінок (у співвідношенні 7:1).

Оцінка ЕКГ параметрів у пацієнтів з системним застосуванням доксорубіцину виявила вірогідне збільшення частоти серцевих скорочень на 13,8 % та тривалості комплексу QRS на 17,6 %, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). У пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, протягом всього періоду лікування патологічних змін на ЕКГ не зареєстровано. При дослідженні УЗД параметрів серця у пацієнтів з системним застосуванням доксорубіцину зафіксовано зростання кінцевого діастолічного об'єму на 32,5 % відносно до вихідних значень в даній групі та на 42,2 % відносно аналогічного

показника групи контролю ($p < 0,05$); середній показник фракції викиду статистично ($p < 0,001$) зменшився на 17,6% порівняно з контролем та з таким показником на початку лікування. У пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово фракція викиду, кінцево-діастолічний та кінцево-сistolічний об'єми були в межах норми та, фактично, не відрізнялись від контрольної групи пацієнтів, які не отримували доксорубіцин.

Аналіз біохімічних маркерів деструкції міокарда показав, що у хворих, які отримували лише оперативне лікування, активність АСТ, АЛТ та КФК у сироватці крові вірогідно не відрізнялась від таких показників до лікування. Застосування системної хіміотерапії супроводжувалось розвитком цитолізу кардіоміоцитів, про що доказово свідчить вірогідне зростання активностей АСТ, АЛТ, КФК у сироватці крові в 3,3, 4,7 та 2,5 рази відповідно ($p < 0,05$), порівняно з показниками до призначення хіміотерапії. Водночас, хіміотерапія, яка включала в себе внутрішньоміхурове введення доксорубіцину, не супроводжувалась деструкцією мембран кардіоміоцитів, адже сироваткова активність досліджуваних маркерних ферментів цитолізу клітин серця статистично достовірно не відрізнялась до та після лікування.

Таким чином, ретроспективний аналіз дозволив дійти висновку, що одноразове локальне застосування доксорубіцину в комплексній хіміотерапії раку сечового міхура за ефективністю (частотою рецидивів протягом одного року) співставлялось, а за кардіотоксичністю – поступалось його багаторазовому системному введенні.

В експериментальній частині роботи досліджено вплив серійного внутрішньоміхурового та системного застосування доксорубіцину на морфологічний стан міокарда, біохімічні та електрофізіологічні параметри роботи серця.

У роботі вперше розроблена методика серійного локального застосування доксорубіцину в умовах експерименту, удосконалено методику більш оптимальної та ефективної постановки постійного катетера у щурів для щотижневого введення хіміопрепаратів. Вперше розроблений метод пункції

сечового міхура у щурів за допомогою контрастування порожнини сечового міхура для забору сечі та введення необхідних препаратів. Пріоритетність цих досліджень підтверджено патентами України (№№ 138090, 138091, 138092, 138093, 138094, 139761).

Експериментальне локальне застосування доксорубіцину не супроводжується вірогідними змінами на ЕКГ у піддослідних тварин, порівняно з щурами контрольної групи, тоді як використання системного введення доксорубіцину спричиняє порушення електричної активності серця, що виявляється у вірогідному зростанні ЧСС на 39,5 % ($p < 0,05$), розширенні комплексу QRST на 36,1 % ($p < 0,05$) та зменшенні амплітуди зубця R на 62,2 % ($p < 0,05$), відносно показників контрольної групи.

Локальне введення доксорубіцину не спричиняє виразного кардіоцитолізу (сироваткові активності ЛДГ, КФК та АСТ вірогідно не відрізняються від контролю) та супроводжується в міокарді достовірно меншою активністю запального процесу (вміст TNF- α - $165 \pm 6,43$ пг/мг протеїну проти $210 \pm 7,45$ пг/мг мкг протеїну за системного введення, $p < 0,05$), фіброгенезу (рівень вільного гідроксипроліну - $3,69 \pm 0,14$ мкг/г тканини проти $5,12 \pm 0,19$ мкг/г тканини за системного введення, $p < 0,05$), ендотеліальної дисфункції (активність eNOS - $4,25 \pm 0,29$ пмоль/хв · мкг протеїну проти $3,25 \pm 0,23$ пмоль/хв · мкг протеїну за системного введення, $p < 0,05$), апоптозу (рівень каспази-3 - $0,864 \pm 0,043$ нг/мг протеїну проти $1,52 \pm 0,10$ нг/мг протеїну за системного введення, $p < 0,05$) та оксидативного стресу (вміст малонового діальдегіду $20,4 \pm 0,53$ нмоль/мг протеїну проти $42,4 \pm 1,41$ нмоль/мг протеїну за системного введення, $p < 0,05$).

При застосуванні внутрішньоміхурового способу введення доксорубіцину у тварин гістоморфологічно відмічались патологічні зміни міокарду (розлади кровообігу з явищами стромального так і внутрішньоклітинного набряку, патологічно змінені кардіоміоцити, розсіяні лімфогістіоцитарні елементи та вогнищевий фіброз в стромі), проте ступінь їх виразності та поширеності була значно меншою, аніж за системного введення. Натомість системне введення препарату супроводжувалось прогресуючими

морфологічними змінами у міокарді, що свідчить про розвиток дилатаційної кардіоміопатії. Ширина порожнини правого та лівого шлуночків серця у тварин з системним введенням доксорубіцину перевищувала такі показники контрольної групи в 5,7 та 4,59 рази ($p < 0,05$), тоді як за серійного локального внутрішньоміхурового введення – лише в 2,71 та 3,12 рази, відповідно ($p < 0,05$).

Проведені клініко-експериментальні дослідження обґрунтовують доцільність та безпечність серійного внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину в комплексному лікуванні раку сечового міхура.

Ключові слова: Кардіотоксичність, доксорубіцин, маркери деструкції міокард, поверхневий рак сечового міхура, внутрішньоміхурове введення

ANNOTATION

Hodovan N.L. Clinical and functional features of cardiotoxicity of doxorubicin by systemic and intravesical administration on the background of superficial bladder cancer (experimental-clinical study). Qualifying scientific work retaining manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in discipline 22 "Healthcare", specialty 222 "Medicine". – M.I. Pyrohov Vinnytsia National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2021.

The study is devoted to the optimization of the complex treatment of superficial bladder cancer by experimentally substantiating the cardio safety of doxorubicin during its serial intravesical application based on the study of the morpho-functional state of heart, as well as biochemical and electrophysiological parameters of the functioning of the myocardium. All experiments were conducted in compliance with the bioethical requirements of the Helsinki Declaration. The study used clinical (retrospective analysis of patient examination charts, ECG, ultrasound, biochemical blood tests), as well as experimental research methods (development and standardization of the model for serial intravesical administration of doxorubicin to rats). A comprehensive assessment of the development of the inflammatory process in the myocardium was performed (according to the content of TNF- α), as well as remodeling of connective

tissue (according to the level of free hydroxyproline), endothelial dysfunction (according to changes in eNOS activity), processes of apoptosis (according to the level of caspase-3), oxidative and nitrosative stress (by the content of malondialdehyde, carbonyl groups of proteins, and the activity of iNOS); the indicators of cytolysis of cardiomyocytes were determined (by the activity of the enzymes KFC, LDH, AST, ALT); ECG registration and analysis were carried out, as well as morphological studies of the myocardium in rats, the results of which were subjected to statistical methods of processing.

The clinical part of the study contained a retrospective analysis of patient cards who received bladder cancer treatment at the Podilsk Regional Oncology Center from 2016 to 2021. All patients underwent bladder transurethral resection; some of them received combination chemotherapy after surgery, which included the administration of doxorubicin in different ways: systemically (intravenously) and locally (intravesically). Patients who met the criteria for inclusion in the clinical trial were divided according to the type of treatment received: *the control group (35 people)* were the patients who had a diagnosis of bladder cancer, were hospitalized, and treated exclusively surgically (transurethral resection); *the experimental group 1 (26 people)* who received combined treatment (transurethral resection of the urinary bladder and chemotherapeutic treatment with the drug doxorubicin by systemic (intravenous) use); *the experimental group 2 (33 people)*, who received combined treatment (transurethral resection of the urinary bladder and chemotherapeutic treatment with the drug doxorubicin by local (intravesical) administration).

A retrospective analysis of ambulatory charts of patients with superficial bladder cancer who received postoperative chemotherapy with doxorubicin showed that disease recurrence occurred in 34.8% of cases compared to more than 50% in patients without polychemotherapy. Complaints from the cardiovascular system in patients in the group with systemic administration of doxorubicin occurred 12.5% more often than with intravesical administration. Disorders of the cardiovascular system in men prevailed over those in women (in a ratio of 7:1). Evaluation of ECG parameters in patients with systemic use of doxorubicin revealed a probable increase in heart rate

by 13.8% and duration of the QRS complex by 17.6%, compared to the control group ($p < 0.05$). In patients who received intravesical doxorubicin, during the entire period of treatment, pathological changes on the ECG were not registered. During the ultrasound study of heart parameters in patients with systemic doxorubicin use, an increase in end-diastolic volume by 32.5% relative to the initial values in this group and by 42.2% relative to the similar indicator of the control group was recorded ($p < 0.05$); the average indicator of the ejection fraction decreased statistically ($p < 0.001$) by 17.6% compared to the control and to this indicator at the beginning of treatment. In patients treated with intravesical doxorubicin, ejection fraction, end-diastolic and end-systolic volumes were within normal limits and, in fact, did not differ from control patients who did not receive doxorubicin.

The analysis of biochemical markers of myocardial destruction showed that the activity of AST, ALT and CPK in blood serum probably did not differ from these indicators before treatment in patients who received only operative treatment. The use of systemic chemotherapy was accompanied by the development of cardiomyocyte cytolysis, as evidenced by a probable increase in the activities of AST, ALT, and CPK in serum respectively, which is 3.3, 4.7, and 2.5 times higher ($p < 0.05$), compared to the indicators before the appointment chemotherapy. At the same time, chemotherapy, which included intravesical administration of doxorubicin, was not accompanied by the destruction of cardiomyocyte membranes, as the serum activity of the studied marker of cardiac cell cytolysis enzymes did not significantly differ statistically before and after the treatment.

A retrospective analysis of ambulatory charts of patients with superficial bladder cancer who received postoperative chemotherapy with doxorubicin showed that the disease recurrence occurred in 34.8% of cases compared to more than 50% in patients without polychemotherapy. Complaints from the cardiovascular system in patients in the group with systemic administration of doxorubicin occurred 12.5% more often than with intravesical administration. Disorders of the cardiovascular system in men prevailed over those in women (7:1 ratio).

Evaluation of ECG parameters in patients with systemic use of doxorubicin revealed an apparent increase in the heart rate by 13.8% and in the duration of the QRS complex by 17.6%, compared to the control group ($p < 0.05$). In patients who received intravesical doxorubicin, during the entire period of treatment, pathological changes on the ECG were not registered. During the ultrasound study of heart parameters in patients with systemic doxorubicin use, an increase in the end-diastolic volume by 32.5% compared to the initial values in this group and by 42.2% compared to the similar indicator of the control group was recorded ($p < 0.05$); the average indicator of the ejection fraction decreased statistically ($p < 0.001$) by 17.6% compared to the control group and to this indicator at the beginning of treatment. In patients treated with intravesical doxorubicin, the ejection fraction, end-diastolic, and end-systolic volumes were within normal limits and, in fact, did not differ from the control group patients who did not receive doxorubicin.

The analysis of biochemical markers of myocardial destruction showed that the activity of AST, ALT, and CPK in blood serum presumably did not differ from these indicators before treatment in patients who received only operative treatment. The use of systemic chemotherapy was accompanied by the development of cardiomyocyte cytolysis, as evidenced by an apparent increase in the activities of AST, ALT, and CPK in serum respectively, which is 3.3, 4.7, and 2.5 times higher ($p < 0.05$), compared to the indicators before the appointed chemotherapy. At the same time, chemotherapy which included intravesical administration of doxorubicin was not accompanied by the destruction of cardiomyocyte membranes, as the serum activity of the studied marker of cardiac cell cytolysis enzymes did not significantly differ statistically before and after the treatment.

Therefore, a retrospective analysis made it possible to conclude that a single local application of doxorubicin in complex chemotherapy of bladder cancer was comparable in terms of effectiveness to its repeated systemic administration (recurrence rate within one year); however, in terms of cardiotoxicity, it was inferior. In the experimental part of the study, the effect of the serial intravesical and systemic

use of doxorubicin on the morphological state of the myocardium, biochemical, and electrophysiological parameters of the heart was investigated.

For the first time, the method of serial local application of doxorubicin in experimental conditions was developed in the study, and the method of more optimal and effective placement of an indwelling catheter in rats for weekly administration of chemotherapy drugs was improved. In addition, for the first time, a method of bladder puncture in rats was developed using contrast dye in the bladder cavity for urine collection and administration of the necessary drugs. The priority of these studies is confirmed by patents of Ukraine (No. 138090, 138091, 138092, 138093, 138094, 139761).

Experimental local application of doxorubicin is not accompanied by apparent changes in the ECG in experimental animals, compared to rats of the control group, while the use of systemic administration of doxorubicin causes a violation of the electrical activity of the heart, which is manifested in the apparent increase of the heart rate by 39.5% ($p < 0.05$), expansion of the QRST complex by 36.1% ($p < 0.05$), and reduction of the amplitude of the R wave by 62.2% ($p < 0.05$), compared to the indicators of the control group.

Local administration of doxorubicin does not cause significant cardio cytolysis (serum activities of LDH, CPK, and AST presumably do not differ from the control group) and is accompanied by the significantly lower activity of the inflammatory process in the myocardium (TNF- α content - 165 ± 6.43 pg/mg protein versus $210 \pm 7, 45$ pg/mg of protein for systemic administration, $p < 0.05$), fibrogenesis (the level of free hydroxyproline - 3.69 ± 0.14 $\mu\text{g/g}$ of tissue versus 5.12 ± 0.19 $\mu\text{g/g}$ of tissue in case of systemic administration, $p < 0.05$), endothelial dysfunction (eNOS activity - 4.25 ± 0.29 pmol/min \cdot mg of protein versus 3.25 ± 0.23 pmol/min \cdot mg of protein in case of systemic administration, $p < 0.05$), apoptosis (level of caspase-3 - 0.864 ± 0.043 ng/mg protein versus 1.52 ± 0.10 ng/mg protein in case of systemic administration, $p < 0.05$), and oxidative stress (malondialdehyde content 20.4 ± 0.53 nmol/mg of protein versus 42.4 ± 1.41 nmol/mg of protein in case of systemic administration, $p < 0.05$).

When using the intravesical method of administration of doxorubicin in animals, pathological changes in the myocardium were histomorphologically noted (circulatory disorders with phenomena of stromal and intracellular edema, pathologically changed cardiomyocytes, scattered lymphohistiocytic elements and focal fibrosis in the stroma), but the degree of their definition and prevalence was significantly lower than under systemic administration. Instead, systemic administration of the drug was accompanied by progressive morphological changes in the myocardium, which indicates the development of dilated cardiomyopathy. The width of the cavity of the right and left ventricles of the heart in animals with systemic administration of doxorubicin exceeded these indicators of the control group by 5.7 and 4.59 times ($p < 0.05$), while with serial local intravesical administration, it exceeded only by 2.71 and 3.12 times, respectively ($p < 0.05$).

The conducted clinical and experimental studies substantiate the expediency and safety of serial intravesical use of doxorubicin in the complex treatment of bladder cancer.

Key words: Cardiotoxicity, doxorubicin, markers of myocardial destruction, superficial bladder cancer, intravesical administration

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kostiuk O. H., Hodovan N. L., Taran I. V., Mashevskaya O. V., Grebeniuk D. I. Development of a method of serial intravesical administration of drugs in the experiment/ Kostiuk O. H., Hodovan N. L., Taran I. V., Mashevskaya O. V., Grebeniuk D. I. //Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – №38. - С.17-23.

2. Kostiuk O.H., Hodovan N.L., Gormash P.P., Taran I.V., Grebeniuk D.I., Mashevskaya O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial systemic administration of Doxorubicin / O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I.V. Taran, D.I. Grebeniuk, O.V. Mashevskaya // Reports of Morphology. - 2020. - № 26 (4). - С. 22-29.

3. Kostiuk O.H., Hodovan N.L., Gormash P.P., Taran I.V., Grebeniuk D.I., Mashevska O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial intravesical administration of Doxorubicin/ O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I.V. Taran, D.I. Grebeniuk, O.V. Mashevska // Reports of Morphology. - 2021. - № 27 (1). - С. 5-12.
4. Hodovan N.L. Evaluation of changes in instrumental and biochemical markers of heart diseases in patients with bladder cancer under the condition of intravenous and intravesical doxorubicin administration/ N.L.Hodovan // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2021. – №43. - С.40-44.
5. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Камлук В. П. Патент № 138089 Україна МПК А61В17/00, G01N33/48. Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, В.П. Камлук // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903100; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22.
6. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138090 Україна МПК А61К31/41, А61Р35/00 Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903101; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22.
7. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138091 Україна МПК G09В23/28 Спосіб моделювання кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903102; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22.
8. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д.

I., Машевська О. В., Балацький О. Р. Патент № 138092 Україна МПК G09B23/28, G09B23/36 Спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, О.Р. Балацький // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903104; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22.

9. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138093 Україна МПК G09B23/28, G09B23/36 Спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903105; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22.

10. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Бондар Р. А. Патент № 138094 Україна МПК А61В17/00 Спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, Р.А. Бондар //заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903106; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22.

11. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 139761 Україна МПК А61В17/00, А61М25/00 Катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявники та патентовласники Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903098; заявл. 29.03.2019; опубл. 27.01.2020. – Бюл. № 2.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Годован Н.Л., Костюк О.Г., Таран І.В. Дослідження ЕКГ ознак

кардіотоксичності у щурів за умов системного та локального введення доксорубіцину / Н.Л. Годован, О.Г. Костюк, І.В. Таран // Матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (8-19 квітня 2019 року, м. Вінниця). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2019. - С. 431-432.

13. Таран І.В., Годован Н.Л. Дослідження кардіотоксичності у щурів за умов системного та локального введення доксорубіцину / І.В. Таран, Н.Л. Годован // Матеріали п'ятої науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» (22–23 жовтня 2019 року, м. Київ). - Київ, 2019. - С. 19-20.

14. Таран І.В., Годован Н.Л., Лозинська М.С. Дослідження морфологічних ознак антрациклінового ураження міокарда щурів за його системного та локального застосування / І.В. Таран, Н.Л. Годован, М.С. Лозинська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії» (м. Вінниця, 15-16 жовтня 2020 року) - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2020. - С. 17-19.

15. Годован Н.Л. Оцінка функціонального стану серця пацієнтів на рак сечового міхура за умови системного застосування доксорубіцину // Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (15-17 квітня 2021 року, м. Вінниця). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2021. - С. 515.

| | Стор. |
|---|-------|
| АНОТАЦІЯ..... | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ..... | 18 |
| ВСТУП..... | 20 |
| РОЗДІЛ 1. УСКЛАДНЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ ПОДОЛАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 27 |
| 1.1. Епідеміологія раку сечового міхура в Україні та світі..... | 27 |
| 1.2. Сучасні підходи до фармакотерапії раку сечового міхура. Роль антраглікозидних антибіотиків..... | 33 |
| 1.3. Структурні та функціональні зміни в міокарді за умов виникнення доксорубіцинової кардіоміопатії, сучасні підходи до її лікування тапрофілактики..... | 36 |
| 1.4. Обґрунтування доцільності локального застосування доксорубіцину у лікуванні поверхневого раку сечового міхура..... | 39 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 43 |
| 2.1. Критерії відбору пацієнтів в клінічне дослідження..... | 43 |
| 2.2. Карти обстеження хворих..... | 43 |
| 2.3. Клінічні та інструментальні методи обстеження хворих з поверхневим раком сечового міхура..... | 44 |
| 2.4. Експериментальне дослідження..... | 45 |
| 2.5. Електрофізіологічні дослідження..... | 52 |
| 2.6. Біохімічні дослідження..... | 53 |
| 2.7. Морфологічні дослідження..... | 55 |
| 2.8. Статистична обробка отриманих результатів..... | 55 |
| РОЗДІЛ 3. СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА | |

ПОВЕРХНЕВИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ЧАСТОТА ЙОГО РЕЦИДИВІВ ЗА УМОВ СИСТЕМНОГО ТА ЛОКАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КАРТ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ).....58

3.1. Статеві, вікові особливості захворюваності на РСМ та рецидивів захворювання після хірургічного та комбінованого лікування.....58

3.2. Статеві та вікові відмінності частоти та рецидивів РСМ за хірургічного та комбінованого лікування у пацієнтів досліджуваних груп.....61

3.3. Оцінка стану серцево-судинної системи у пацієнтів досліджуваних груп за даними скарг та інструментальних методів дослідження на основі ретроспективного аналізу карт обстеження.....66

3.4. Особливості біохімічних маркерів ранньої та віддаленої деструкції міокарда за умов системного та позасистемного застосування доксорубіцину на основі ретроспективного аналізу карт обстеження пацієнтів з діагнозом рак сечового міхура.....72

РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ФУНКЦІОНУВАННЯ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА СИСТЕМНОЇ ТА ЛОКАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ.....76

4.1. Вплив системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином на процеси фіброгенезу, запалення та апоптозу в міокарді щурів.....77

4.2. Вплив системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином на біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції, нітрозативного та оксидативного стресу в міокарді щурів.....81

4.3. Біохімічні параметри цитолізу кардіоміоцитів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином.....86

4.4. Параметри ЕКГ у щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином.....90

РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МІОКАРД ЩУРІВ ЗА УМОВИ СЕРІЙНОГО СИСТЕМНОГО ТА ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО

| | |
|---|-----|
| ЗАСТОСУВАННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ..... | 95 |
| 5.1. Стан міокарда щурів (контрольної групи) за умови системного та внутрішньоміхурового введення фізіологічного розчину..... | 95 |
| 5.2. Структурні зміни міокарда щурів за умови системної серійної хіміотерапії доксорубіцином..... | 96 |
| 5.3. Структурні зміни міокарда щурів за умови внутріміхурової серійної хіміотерапії доксорубіцином..... | 104 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 116 |
| ВИСНОВКИ..... | 131 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 134 |
| ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 135 |
| ДОДАТОК А..... | 160 |
| ДОДАТОК Б..... | 165 |
| ДОДАТОК В..... | 168 |
| ДОДАТОК Г..... | 170 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

| | |
|-------|--|
| АлТ | – аланінамінотрансфераза |
| АЛХТ | - ад'ювантна локальна хіміотерапія |
| АсТ | – аспартатамінотрансфераза |
| В/В | - внутрішньовенне введення |
| В/М | - внутрішньоміхурове введення |
| В/Оч. | - внутрішньоочеревинне введення |
| ВОКОД | – Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ГЛІ | – гістіолімфоцитарна інфільтрація |
| ІММ | – індекс маси міокарда |
| КДО | - кінцевий діастолічний об'єм |
| КДР | - кінцевий діастолічний розмір |
| КСО | - кінцевий систолічний об'єм |
| ЛХТ | – локальна хіміотерапія доксорубіцином |
| МЦР | – мікроциркуляторне русло |
| ППХ | - постопераційна поліхімотерапія |
| ПРСМ | – поверхневий рак сечового міхура |
| РСМ | – рак сечового міхура |
| СМ | – сечовий міхур |
| СХД | – системна хіміотерапія доксорубіцином |
| ТУР | – трансуретральна резекція |
| ХСН | - хронічна серцева недостатність |
| АІ | – абсолютна імовірність |
| СД | - схема лікування яка включає в себе поєднання цисплатину з доксорубіцином |

| | |
|-----|---|
| CML | – схема лікування яка базується на сумісному застосуванні цисплатину, метотрексату під прикриттям лейковорину |
| CMV | - схема лікування яка включає в себе поєднання цисплатин, метотрексат, вінкрістін |

ВСТУП

Актуальність теми. Рак сечового міхура (PCM) є розповсюдженим онкологічним захворюванням і складає близько 10% від загальної кількості пухлин сечових шляхів. Захворюваність цією патологією постійно зростає і становить, за даними вітчизняних та зарубіжних джерел, від 3 до 5% всіх злоякісних новоутворень [41, 42, 79, 97, 107, 129].

На момент звернення приблизно у 75-80% хворих PCM локалізується у слизовій оболонці або у підслизовій основі сечового міхура [15, 114, 126, 191]. Основними методами лікування поверхневого раку сечового міхура (ПРСМ) на сьогоднішній день є хірургічне - трансуретральна резекція стінки сечового міхура з пухлиною (ТУР), та терапевтичне - ад'ювантна локальна хіміотерапія (АЛХТ), яка дозволяє значно знизити ризик рецидиву. На сьогодні існують дві основні схеми проведення АЛХТ: системне застосування хіміопрепаратів та локальне у вигляді інстиляції. У першій, так, і у другій схемі використовують доксорубіцин. Препарат антрациклінового ряду - доксорубіцин є одним з найефективніших для лікування ПРСМ і входить в стандартні схеми хіміотерапевтичного лікування цього захворювання [180]. Доксорубіцин вперше був виділений з бактерії *Streptomyces peucetius* компанією «Farmitalia Research Laboratories» в Мілані (Італія), на початку 1960-х років, а в 1974 р. схвалений для застосування у США. Головним механізмом терапевтичної дії даного препарату є цитостатичний ефект внаслідок інгібування еукаріотичної топізомерази, яка відіграє ключову роль в синтезі ДНК. Механізм токсичної дії доксорубіцину зумовлений пригніченням регенерації м'язових клітин серця, та накопиченням у серці токсинів. Через це виникає неішемічна, незворотна кумулятивна кардіопатія, яка характеризується індукцією апоптозу, змінами в гомеостазі заліза, порушенням кальцієвого гомеостазу, мітохондріальною дисфункцією, а також активацією перекисного окислення ліпідів. [10, 53, 68, 140, 152].

Індуковане доксорубіцином порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) пов'язано з раннім дисбалансом симпатико-парасимпатичного тону з переважанням симпатичного. Порушення клітинних структур і функцій призводить до зниження скоротливої здатності міокарда, і цей ефект посилюється при збільшенні тривалості дії препарату. Однак активне клінічне застосування доксорубіцину обмежене кумулятивною і дозозалежною кардіотоксичною дією, що може характеризуватися безсимптомною систолічною дисфункцією і призвести до хронічної серцевої недостатності (ХСН), зі зниженням якості життя з вкрай несприятливим прогнозом [54].

До факторів ризику розвитку доксорубіцинової кардіотоксичності відносять режим хіміотерапії, вік, ожиріння, гіподинамію, наявність серцево-судинних захворювань [140].

Залежно від термінів розвитку кардіотоксичність буває гострою та відтермінованою (кумулятивною). Гостра кардіотоксичність проявляється у момент введення хіміопрепарату або протягом першого тижня. Симптомами гострої доксорубіцинової кардіопатії можуть бути: синусова тахікардія, аритмія, шлуночкова тахікардія. Втім частота випадків гострої доксорубіцинової кардіотоксичності (ГДК), не перевищує 1%, а симптоми, які зазначені вище часто зникають після припинення введення антрациклінів. Відтерміновану токсичність або хронічну доксорубіцинову кардіотоксичність (ХДК) - поділяють на ранню - та, що діагностується впродовж першого року (до 1 року), і пізню — та, що проявляється в період від 1 до 30 років. В основному вона проявляється симптомами хронічної серцевої недостатності (ХСН) [28, 61, 140, 148, 174].

Отже, своєчасна діагностика вихідного статусу серцево-судинної системи, динамічний контроль на етапах ад'ювантного лікування антрациклінами, визначення ступеня швидкості розвитку кардіотоксичних наслідків та подальша реабілітація є актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є частиною наукової роботи кафедри променевої діагностики та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

0119U100747 «Оптимізація методів діагностики та лікування хворих на злоякісні новоутворення». Дисертантка є виконавцем зазначеної тематики.

Мета дослідження - на основі результатів клініко-експериментального дослідження обґрунтувати спосіб зниження кардіотоксичності доксорубіцину за серійного внутрішньоміхурового введення для оптимізації схеми післяопераційної поліхіміотерапії поверхневого раку сечового міхура.

Завдання дослідження:

1. Оцінити частоту рецидивів та стан серцево-судинної системи у мешканців Вінницької області з поверхневим раком сечового міхура після хірургічного лікування, які отримували системне (в/в) та локальне введення доксорубіцину на основі ретроспективного аналізу карт обстеження пацієнтів.

2. Удосконалити та апробувати експериментальну модель для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у щурів.

3. Визначити біохімічні параметри функціонування міокарда щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином

4. Провести порівняльну оцінку кардіотоксичності доксорубіцину (за даними ЕКГ) за системного та локального застосування.

5. Оцінити морфологічні зміни міокарда щурів за серійного системного та локального введення доксорубіцину.

Об'єкт дослідження - кардіотоксичність доксорубіцину у пацієнтів з поверхневим раком сечового міхура за умови системного та локального введення антрацикліну.

Предмет дослідження - динаміка показників ЕКГ, біохімічних маркерів деструкції міокарда та змін мофрфункціонального стану у хворих з раком сечового міхура при різних способах введення ад'ювантної (післяопераційної) хіміотерапії.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні методи – для оцінки стану хворих на рак сечового міхура.

2. Ретроспективне вивчення карт обстеження пацієнтів.

3. Експериментальні методи дослідження – створення моделі серійного введення доксорубіцину в сечовий міхур.

4. Інструментальні методи – електрокардіографія, ультразвукова діагностика.

5. Біохімічні методи дослідження – визначення основних маркерів деструкції міокарду (АЛТ, АСТ, КФК).

6. Морфологічні методи – визначення об'єму камер серця, товщини та структури міокарда за умов щотижневого (протягом 5 діб) локального та системного введення доксорубіцину.

7. Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів (дисперсійний аналіз ANOVA та ранговий аналіз, критерій Манна-Уїтні та Крускал-Уоліса).

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані результати поглибили знання процесів розвитку кардіотоксичності у пацієнтів, що лікуються доксорубіцином. Визначені та проаналізовані дані щодо епідеміології та клініко-функціональних проявів розвитку кардіотоксичності у пацієнтів Подільського регіонального центру онкології хворих на рак сечового міхура, після системного та одноразового внутрішньоміхурового введення доксорубіцину. Отримані дані дозволять прогнозувати появу симптомів ураження серця серед чоловіків та жінок, хворих на РСМ, за умови відсутності серцево-судинної патології в анамнезі, а також встановити вікові групи ризику у пацієнтів, які у складі післяопераційної поліхіміотерапії отримують доксорубіцин.

Інноваційною розробкою є методика серійного локального застосування доксорубіцину в умовах експерименту, удосконалення методики оптимізованої, ефективною та безпечною постановки постійного катетера у щурів для щотижневого введення хіміопрепарату. Розроблений новий метод пункції сечового міхура у щурів, в основі якого лежить контрастування порожнини сечового міхура для забору сечі та введення необхідних препаратів.

Вперше виготовлений та запатентований катетер для серійного

внутрішньоміхурового введення лікарських засобів та промивання порожнини міхура, що являє собою поліпропіленову трубку, на кінці якої знаходиться елемент, що фіксує катетер у порожнині міхура на будь-який час. Пріоритетність цих досліджень підтверджено патентами України (№№ 138090, 138091, 138092, 138093, 138094, 139761).

Вперше експериментально доведено, що ступінь виразності патобіохімічних змін в міокарді за серійного внутрішньоміхурового введення доксорубіцину є статистично меншою за такі, що розвиваються за його системного внутрішньовенного введення, про що свідчать зміни біохімічних маркерів запального процесу в міокарді, показників процесів ремоделювання сполучної тканини, показників оксидативного та нітрозативного стресу та показників цитолізу кардіоміоцитів.

Встановлено, що локальне застосування хіміопрепарату, на відміну від системного, не супроводжується вірогідними змінами на ЕКГ.

Вперше показано, що морфологічні ознаки ураження тканини міокарда з п'ятиразового внутрішньоміхурового введення доксорубіцину є суттєво меншими, аніж за його системного введення. Встановлено, що ознаки дилатаційної кардіоміопатії (ширина порожнин правого та лівого шлуночків серця) за локального шляху введення доксорубіцину були суттєво менші, ніж за внутрішньовенного введення хімопрепарату.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність застосування внутрішньоміхурової ад'ювантної (післяопераційної) хіміотерапії доксорубіцином для зменшення проявів кардіотоксичності у пацієнтів на рак сечового міхура, а також експериментально аргументовано безпечність внутрішньоміхурового серійного застосування доксорубіцину.

Отримані результати впроваджено в клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Центрального військового клінічного санаторію «Хмільник», кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Результати

роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 та кафедрі внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження, проведено аналіз літератури за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, на підставі чого окреслено напрямки наукової роботи. Дисертантка самостійно провела клінічне обстеження учасників дослідження, разом із науковим керівником сформулювала висновки дисертації. У наукових працях, опублікованих самостійно та у співавторстві, дисертантці належать експериментальний матеріал, клінічні дані обстеження пацієнтів і основний творчий доробок. Автором особисто сформовано базу експериментальних та клінічних даних, здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані дані, написані всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення наукового дослідження оприлюднено на V науково-практичній конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» (22–23 жовтня 2019 року, м. Київ); XVI Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (8-19 квітня 2019 року, м. Вінниця); Науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії» (м. Вінниця, 15-16 жовтня 2020 року) - Вінниця: ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2020; XVIII Науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок у науку-2021» (15-17 квітня 2021 р., м. Вінниця).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, із них 4 статті опубліковано у вітчизняних та закордонних наукових фахових журналах (Польща та ВНМУ), 4 тезові доповіді представлено на наукових форумах. Наукова новизна отриманих даних підтверджена сімома патентами України.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 203 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 130 сторінок) і включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаних літературних джерел, що складається з 208 найменувань (13 кирилицею, 195 латиницею), додатки. Робота ілюстрована 40 рисунками та 14 таблицями.

РОЗДІЛ 1

УСКЛАДНЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ ПОДОЛАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія раку сечового міхура в Україні та світі

На сьогодні різноманітні форми раку займають друге місце серед причин смертності від невиліковних та смертельних захворювань, поступаючись тільки серцево-судинній патології. Різноманітні ускладнення онкологічного процесу в організмі людини, виступають в якості основної причини смертності серед населення планети [156, 170, 56, 125, 162]. На боротьбу з онкологічними захворюваннями витрачаються мільярди доларів. Так за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) протягом найближчих 20 років захворюваність онкологічною патологією серед населення Земної кулі може зрости на 70% та може становити вже в 2032 році – 21,4 млн людей. (WHO/GLOBOCAN, 2012) [56]. Щорічно лікарі всього світу вперше виявляють близько 14,1 млн випадків онкологічних захворювань. Перше місце за розповсюдженістю захворюваності на рак посідає Азія - 48%, на другому місці з великим відривом знаходяться Європейські країни - 24,4%, трійку лідерів замикають сполученні штати Америки, де захворюваність на рак складає близько 20,5%.

Невтішна статистика ведеться також щодо смертності від різних форм раку, а саме, близько 8,2 млн людей щорічно помирають від раку та його ускладнень [112, 141]. Однак захворюваність та летальність не завжди корелюють між собою. У зв'язку з не аби-яким прогресом в медицині та зокрема в онкології відсоток летальності поступово зменшується. Наприклад, за статистикою ВООЗ та інтернет ресурсу GLOBOCAN, найнижчу летальність мають Європа та Північна Америка. [47, 64, 56, 162]

На сьогодні у світі виділяють 10 найбільш небезпечних та прогностично несприятливих форм раку (рис. 1.1).

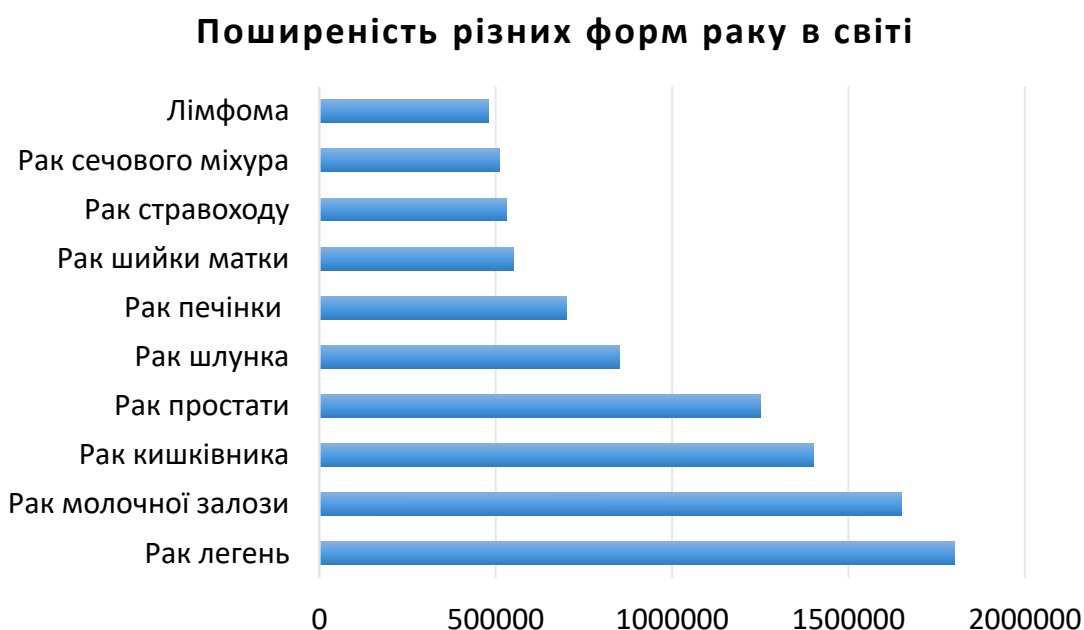


Рис. 1.1. https://ichef.bbci.co.uk/news/ws/624/amz/worldservice/live/assets/images/2016/02/04/160204121401_common_cancers_624_russian.png.

Як видно із діаграми перше місце у Світі за поширеністю займає рак легень, на який хворіють більше 1,5 мільйона людей; 2-5 місця розподіляються між раком молочної залози, кишківника простати та шлунка; захворюваність на рак сечового міхура займає 9 щабель [127, 162].

Вкрай сумна статистика ведеться і в Україні, де щороку реєструється більше 160 тис. первинних звернень пацієнтів з онкологічним процесом різної локалізації, це близько 349,8 чоловік на 100 тис. населення. За даними міністерства охорони здоров'я з 2007 року показник захворюваності на рак різного генезу щорічно зростає на 0,25%, порівнюючи з попередніми роками [206, 208]. За структурою стрімкі темпи росту мають рак глотки (близько 6,5%), рак ободової кишки (5,2%), меланома шкіри (6,1%), злоякісні лімфоми (8,2%) та найбільший темп приросту безумовно має рак сечового міхура, що становить 11,4%. При аналізі поширеності захворюваності на рак в Україні, звертає на себе

увагу той факт, що як і в Світі, провідні місця посідають рак легень, рак молочної залози, шлунку, шкіри та сечового міхура. Саме вони мають визначати першочерговість заходів щодо ранньої діагностики та лікування раку ще на початкових стадіях. За таких темпів росту захворюваності на рак в Україні показник летальності хворих протягом першого року від моменту встановлення діагнозу, найбільший в Європі – 34,1% [135, 157].

В Україні, у порівнянні з країнами Євросоюзу та США, вкрай важливим є питання ранньої діагностики та своєчасного лікування хворих на рак, тому існує невтішна статистика щодо показників і п'ятирічної виживаності пацієнтів [50, 206]. При порівнянні показників виживаності в Україні та США, звертає на себе увагу той факт, що за умови більшої розповсюдженості на рак серед населення США такі показники виживаності в 2-2,5 рази перевищують, аналогічний в Україні. Як було вище зазначено, захворювання на рак сечового міхура продовжує прогресивно зростати в порівнянні з іншими формами раку в Україні та Світі.

Рак сечового міхура (PCM) є розповсюдженим онкологічним захворюванням і становить близько 10% від загальної кількості пухлин, посідаючи 9-те місце в структурі загальної онкологічної захворюваності у Світі (Рис 1). За показниками ВООЗ кількість пухлини сечового міхура складають 70% від усіх новоутворень сечового тракту і становить 4% усієї онкологічної патології [145, 150, 56, 125, 162]. Загалом у світі кожного року діагностується більш ніж 350000 випадків вперше виявленого раку сечовидільних шляхів, з яких 90% складають карциноми та пухлини з клітин перехідного епітелію, з яких 70% складають поверхневі пухлини від T0 до Tis. [9, 21, 44, 125]. Та незважаючи на вчасну діагностику та відомі на сьогодні методи лікування, у Світі залишається дуже високий відсоток пацієнтів з рецидивом [145, 150, 198]. Оскільки рак сечового міхура, наразі, досить швидко поширюється та володіє високим рівнем рецидивів і летальності, залишається надзвичайно важливим питання щодо раціонального та своєчасного лікування [69]. Відомо, що чоловіки хворіють частіше: приблизно в 4 рази більше, ніж жінки. Не зважаючи на всі міри, які

застосовують онкологи, до 22% пацієнтів помирають уже протягом першого року після виявлення хвороби [141, 90]. У нашій країні захворюваність на РСМ сягає 12,2 випадки на 100 тис. населення. Станом на сьогодні на обліку перебувають приблизно 24 тис. хворих на рак сечового міхура різної стадійності, і надалі прогнозується підвищення захворюваності [112, 5]. Жахливим є і показники п'ятирічної виживаності пацієнтів з раком сечового міхура (РСМ): за даними різних авторів залежно від стадії процесу та швидкості прогресування, вона коливається від 23% до 73%. [5, 90, 202]

Уявлення про етіологію та патогенез раку сечового міхура на сьогодні дещо неоднозначні, однак існує цілий ряд факторів, які в більшій або меншій мірі здатні сприяти появі та розвитку даного недугу. Серед таких факторів першочергово визначається контакт хворих з канцерогенами екзогенного та ендогенного характеру [42, 41, 203]. До екзогенних чинників слід віднести особливості харчування, умови праці, а також тривале вживання фармакологічних препаратів, особливо гормонів стероїдного походження. Не на останньому місці стоїть і ще один екзогенний фактор ризику появи новоутворень - тривале паління [189, 208]. Так, за даними Путрусевич Ю.М та інших авторів в публікації «Молекулярные основы физики и биофизики рака», було зазначено, що цей фактор має важливе значення завдяки хімічним речовинам та їх небезпечній концентрації, які складають тютюновий дим (чадний газ, оксид азоту, альдегіди, цианід, акролеїн та нікотин тощо...) [203].

До ендогенних чинників слід віднести передракові стани: різного роду цистити (інтерстиційний, залозистий та паразитарний), а також виразки та поліпи сечового міхура.

Усі пухлини сечового міхура (СМ) можна розділити на неінвазивні або поверхневі (ПРСМ), які зустрічаються майже у 70% випадків та інвазивні, які мають тенденцію до проростання в м'язову оболонку СМ [15, 114, 126, 191]. Можливість проростання пухлини у м'язовий шар спричинена особливістю будови уротелію. Відомо, що існує поняття про генетичну нестабільність уротелію, що спричиняє полегшення проникності ракових клітин до м'язового

шару СМ. Неінвазивні або поверхневі форми пухлини виявляються в 70% вперше виявлених захворювань. А також, за літературними даними, поверхневий рак сечового міхура зазвичай рецидивує в 50-70% випадків ендоскопічного лікування. У 10-20% випадків РСМ прогресує до інвазивної форми та навіть метастазує, у зв'язку з особливостями будови регіонарних лімфатичних вузлів. Третина пацієнтів на інвазивну форму РСМ, на момент встановлення діагнозу, вже мають мікрометастази [31, 137, 183, 194]. Інвазивний РСМ є потенційно агресивним захворюванням і приблизно в половині випадків призводить до смерті пацієнта протягом п'ятирічного терміну. [133, 142, 190, 196]

В загальному на момент звернення, приблизно у 75-80% хворих РСМ локалізується у слизовій або у підслизовій оболонці сечового міхура [203]. Основним методом лікування хворих з (ПРСМ), за умови такої локалізації, є трансуретральна резекція стінки сечового міхура з пухлиною (ТУР). [43, 45, 92, 109, 122, 165]. В історичному аспекті після оперативного лікування відмічались рецидиви та метастазування. Незадоволеність таким лікуванням наштовхнуло дослідників на використання фармакологічних засобів із групи цитостатиків. [129]. Однак, на жаль, хірургічне лікування в комбінації з монотерапією одним із хіміопрепаратів також не призводило до видужування хворих на рак, тому все більше світових онкологічних дослідницьких центрів рекомендують використовувати так звані схеми, які включають в себе два – три, а деколи і чотири фармакологічні препарати в поєднанні з оперативним лікуванням, а інколи і радіотерапією [129]. У більшості хворих на рак ендоскопічна трансуретральна резекція – це тільки початок важкого та тривалого періоду на шляху до зцілення. З метою лікування онкологічного процесу, а також з метою профілактики рецидивів захворювання, проводиться полі хіміотерапія (ПХТ), що є одним із найважливішим етапом лікування, та дозволяє зупинити стрімкий розвиток пухлини. Вперше в комплекс лікування ПРСМ були включені хіміопрепарати ще в 1960-х роках, в ці ж роки були спроби локального введення хіміопрепаратів [129]. Як зазначено в фундаментальному дослідженні «A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Urothelial Bladder Cancer»,

проведеному в 2001 році, єдиної і еталонної схеми лікування раку сечового міхура не існує. Однак опубліковані дані про достатню ефективність різних композицій. Перша схема системного застосування хіміопрепаратів включає в себе сумісне застосування цисплатину, метотріксату під прикриттям лейковорину (CML). Ефективність такої комбінації підтверджують численні дослідження проведені на території Євросоюзу, в яких відмічалось достатній рівень виживаності хворих на ПРСМ. Однак існує цілий ряд недоліків цієї терапії, а саме: погана переносимість хворими, критичне зменшення формених елементів крові, що унеможлиблює проведення наступних циклів хіміотерапії. Сім рандомізованих досліджень по ефективності та токсичності даної схеми виявили - на ряду з достатньою протипухлинною активністю дана схема (CML) негативно впливає на показники виживаності хворих: з 479 хворих 301 летальний випадок, коефіцієнт ризику складав 1,02 [35, 159, 160, 172]. Ще одна схема лікування ПРСМ, що включала в себе поєднання цисплатину з доксорубіцином (CD), була апробована на 325 пацієнтах з T2-T4. Показник виживання пацієнтів після застосування такої комбінації значно виріс, а індекс токсичності знизився до $0,69 \pm 0,19$ [1, 20, 27, 62, 72, 73, 74, 81]. Наступною схемою лікування була цисплатин, метотрексат, вінкристин (схема CMV), яка показала досить гарні результати протягом 4 років, показник виживаності зростав на 10%. На ряду з досить великою ефективністю системного застосування таких комбінацій хіміопрепаратів майже 75% пацієнтів виживувались, однак довготривалі дослідження стверджують про зниження якості життя таких пацієнтів, появу важких ускладнень з боку органів і систем, які були вражені під час таких агресивних схем лікування. Тому питання про інші шляхи введення (локальну хіміотерапію) або інші комбінації хіміопрепаратів при лікуванні ПРСМ є досить актуальним і потребує подальших досліджень.

З цієї метою більшість онкологів у всьому світі обирають три основні схеми поліхіміотерапії, до складу яких обов'язково входять препарати антрациклінового ряду, які, на сьогодні, є досить ефективною зброєю в боротьбі за життя хворих з ПРСМ [149].

1.2 Сучасні підходи до фармакотерапії раку сечового міхура. Роль антраглікозидних антибіотиків

Антрацикліни стали відомі світу ще в 1967 році, завдяки титанічній праці багатьох вчених того часу, та вперше ці препарати були використані для лікування лейкемії у дітей. На сьогодні відомі декілька препаратів цієї групи: доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин та ідарубіцин, що проявляють свою протипухлинну дію через роз'єднання процесів синтезу ДНК та РНК: а саме через блокування топізомерази II, в результаті чого відбувається блокування транскрипції і реплікації що індукує вивільнення гістону з хроматину, яка порушує утворення ДНК [28, 61, 140, 148, 174]. Однак найбільшого розповсюдження набув препарат - доксорубіцин, який вдало поєднує в собі високу фармакологічну активність та відносно низьку вартість. У теперішній час доксорубіцин виробляється напівсинтетичним шляхом з даунорубіцину, а також продукується за допомогою мікроорганізмів *Streptomyces coeruleorubidus* або *Streptomyces peucetius*. Антрацикліни є найбільш ефективними хімотерапевтичними засобами широкого спектру дії та з успіхом застосовуються при лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, таких як: лейкемія, лімфома і рак молочної залози, рак сечового міхура, рак матки, кишківника, легень, яєчників, шлунка та щитовидної залози, що робить їх хімотерапевтичними препаратами першого ряду [12]. Усі антрациклінові антибіотики мають схожу структуру 7,8,9,10-тетрагідро-5,12-нафтаценового хінону і складаються з тетрациклічного антрахіноїдного аглікона та аміноцукра, які з'єднанні між собою глікозидним зв'язком. Така структура дозволяє створювати численні гомологічні структури з різними фізико-хімічними і фармакологічними особливостями [12]. На сьогодні сімейство антраглікозидів складає більше 2000 відомих похідних, серед яких виявляють сполуки, що володіють меншою токсичністю та більш кращою переносимістю [12, 174]. До клінічного застосування на сьогодні вибрані наступні похідні: рис 1.2

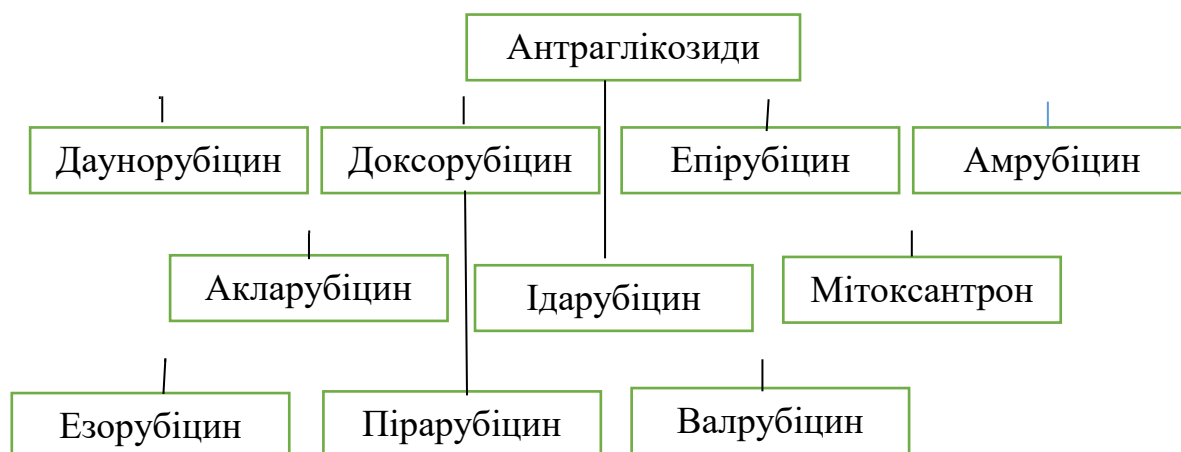


Рис. 1.2. Головні представники препаратів антрациклінового ряду.

Даунорубіцин був перший препарат, похідне антрацикліну, що характеризувався стереохімічною схожістю, та знайшов широке застосування в онкології при лікуванні гострих лімфобластичних та мієлобластичних лейкозів, а також при лікуванні раку мозку [84, 115, 184]. Доксорубіцин, гідроксильоване похідне дауноміцину, яке має найбільш широкий спектр застосування в клінічній онкології, також використовується при специфічних онкозахворюваннях - пухлина Вільмса, нейробластома, а також вище зазначений препарат ефективний при лікуванні різних типів мієлом, лейкозів та лімфом Т-клітин [11, 39, 76, 155]. Однак застосування доксорубіцину обмежує виникнення специфічної для антраглікозидів кардіотоксичності. Епірубіцин є стереоізомер доксорубіцину, різниця тільки в додатковій гідроксильній групі, в положенні С-4, внаслідок такої модифікації препарат став менше впливати на серцево-судинну систему [102, 138, 175, 176, 188]. Ідарубіцин - похідне даунорубіцину, з відмінністю у відсутності метокси групи в положенні С-4, що є причиною більшої ліофільності, в клініці використовується тільки при лікуванні гострої мієлогенної лейкозії [113, 166]. Мітоксантрон - протипухлинний та імуномодулюючий засіб, який наразі використовується частіше у дітей для лікування неходжкінської лімфоми та мієлоїдної лейкозії [70, 96, 121, 139], також має вузький спектр застосування. З огляду на все вищезгадане, можна зробити висновок про те, що найпоширеніший препарат, який володіє широким спектром протипухлинної дії

по відношенню до пухлин різного генезу та локалізації, залишається доксорубіцин, тому пошук нових підходів до профілактики найбільш небезпечних побічних дій, що може покращити фармакологічний профіль цього антрацикліну, є пріоритетним питанням хіміотерапії. За активністю та спектром дії доксорубіцин значно перевищує свого попередника - даунорубіцин. Синоніми - адріаміцин, адрибластин, 14-гідроксидаунорубіцин - комерційно доступні у вигляді доксорубіцина гідрохлориду, що у вигляді кристалічного або аморфного порошку, жовтогарячого або червоного кольору, CAS-код 25316-40-9, брутто-формула $C_{27}H_{29}NO_{11}HCl$, молекулярна маса 580,0. Розчиняється у воді, важко розчиняється в метанолі, практично не розчиняється в ацетоні, рН водного розчину 4,0-5,5 (у концентрації 5 мг / мл) [174].

Механізм дії. Доксорубіцин який потрапляє в організм за допомогою внутрішньовенних ін'єкцій, зв'язується на 75% з білками плазми крові та транспортується до клітин всього організму, зокрема в місце локалізації пухлини. Основні фармакокінетичні параметри: біодоступність при пероральному прийомі складає всього 5%, а при парентеральному близько 75%, метаболізується в печінці, період напівжиття складає приблизно 30 годин, екскретується сечею на 5-12% та поверхнею тіла на 40-50%, залишається в організмі близько 5-7 діб, здатний кумулювати та накопичуватись в міокарді завдяки глікозидній природі. Проникаючи в клітини, що швидко прогресують, шляхом пасивної дифузії, зв'язується з цитоплазматичними протеосомами. Комплекс, який утворився в результаті поєднання доксорубіцину та протеосом, проходить через спеціальні пори в мембрані ядер та знаходить ядерні рецептори розташовані на нитках хроматину. Цей комплекс володіє інгібуючим впливом на цитоплазматичні регуляторні білки, що зменшує інтенсивність росту клітин, а також викликає індукцію апоптозу ракових клітин [152]. В ядрі еукаріотів цей комплекс розпадається з утворенням протеосоми і активного метаболіту доксорубіцину, що володіє високою тропністю до азотистих основ нуклеотидів ДНК та РНК, запобігаючи пересуванню топізомерази II, цей процес є ключовим в реплікації ДНК та подальшої транскрипції мРНК. [10, 53, 140, 152].

Роль доксорубіцину (ДОХ) в лікуванні РСМ. Згідно інструкції затвердженої наказом МОЗ України від 28.01.11 року № 39 доксорубіцин, який входить до складу препарату «Адрибластин», рекомендований при лікуванні широкого спектру неопластичних захворювань, у тому числі інвазивної та неінвазивної форми раку сечового міхура. У наказі описується спосіб та кратність застосування доксорубіцину, окремим підрозділом описується значення внутрішньоміхурового введення хіміотерапевтичного засобу при лікуванні поверхневого РСМ. [Наказ Міністерства охорони здоров'я України 28.01.11№39 Реєстраційне посвідчення №UA/4762/01/01 UA/4762/01/02]

1.3 Структурні та функціональні зміни в міокарді на тлі виникнення доксорубіцинової кардіоміопатії, сучасні підходи до її лікування та профілактики

Серед 10 похідних антраглікозидів найбільш небезпечним з огляду на ступінь впливу на серцево-судинну систему, вважають доксорубіцин. Загалом всі хіміопрепарати антрациклінового ряду, в тій чи іншій мірі, володіють кардіотоксичною дією, яка індукується, з одного боку, блокуванням реплікації, а з другого боку, активацією оксидативного стресу в серці, що негативно впливає на процеси репарації також, внаслідок накопичення вільних метаболітів антрацикліни здатні до індукції апоптозу, але найчастіше враження міокарду комплексне та відбувається при поєднанні всіх цих факторів [28, 61, 140, 148, 174]. Найбільша кількість доксорубіцину при внутрішньовенному введенні (в/в) виявляється вже через 3-4 години в печінці, нирках, лімфоїдній тканині, серці та інших попереочно-посмугованих м'язах. Проникаючи в кардіоміоцити, доксорубіцин зв'язується з протеосомами, які забезпечують транспорт доксорубіцин-протеосомного комплексу в ядро, де взаємодіє з подвійними спіралями ДНК та з цілою родиною ензимів топоізомераз, які відіграють важливу роль в процесі реплікації. На сьогодні відомо, що існує два основних види топоізомераз еукаріотична та пркаріотична, в свою чергу кожен з цих видів

поділені на підродини I, II та IV (IA, IB, IIА, IIВ, III та ДНК-гіраза або топоізомераза IV). Роль топоізомераз полягає у забезпечення реплікації ДНК, однак механізми процесу реплікації різні, наприклад I родина забезпечує внесення одноланцюгових фрагментів ДНК без затрат енергії у еукаріотичну ділянку, на противагу цьому родина топоізомераз IIА (прокаріотична) забезпечує внесення двохланцюгових фрагментів з використанням енергії, IIВ – має схожу функцію з IIА. Топоізомераза III також виконує функції перенесення генетичного коду. Особливу роль відіграє топоізомераза IV, яка характерна для *E. coli*, однак на цей ензим можуть впливати деякі препарати, наприклад, кумарини, новобіоцин та кумерміцин [87, 151, 182]. Вплив на різні типи та підтипи мають цілий ряд антимікробних препаратів, зокрема до цих засобів також відносяться група протипухлинних препаратів, серед яких можна виділити і доксорубіцин. [48, 143, 168, 185, 192].

Доксорубіцин володіє тропністю до еукаріотичної топоізомерази IIВ та, за даними деяких літературних джерел, здатний інгібувати топоізомеразу I типу [151], внаслідок пригнічення цих типів топоізомераз пошкоджується процес синтезу ДНК, а отже і регенерації м'язових клітин серця. Через це виникає неішемічна, незворотна кумулятивна кардіопатія, яка характеризується появою цілого ряду симптомів та змін при дослідженні електрофізіологічної активності серця, а також при визначенні УЗД параметрів серця. Прикладом ЕКГ ознак доксорубіцинової кардіотоксичності може слугувати поява аритмії, спочатку брадикардії різних видів, а пізніше, можливе виникнення тахіаритмії та навіть пароксизми. Наступними ознаками враження серця антраглікозидами є зміна інтервалу PQ, амплітуди зубця R та розширення комплексу QRST. До УЗД ознак можна віднести збільшення ІММ (Індекс маси міокарду), дилатацію лівого та правого шлуночків, а також стоншення серцевої перегородки та стінки лівого шлуночка, а також зменшується фракція викиду. За даними світової літератури щодо морфологічних змін в структурі міокарда можна відмітити такі ознаки, як атрофію міокарда, фіброз та дезорганізацію структури міокарда [19]. При електронній мікроскопії сердець в експериментах на мікропрепаратах

відмічається контрактура та лізис кардіоміоцитів. М'язові волокна розпушені, реструктуруванні іноді внаслідок значного міжміофібрилярного набряку. Також на гістологічних препаратах відмічаються зміни з боку судин серця, а саме: застій та гіперемія в венулах та капілярах, периваскулярний набряк та подекуди атеросклеротичні зміни судин. [200]

Способи профілактики антраглікозидної кардіотоксичності

1. Призначення препаратів з меншою кардіотоксичністю. Цей спосіб заміни одного хіміопрепарату іншим не знайшов широкого розповсюдження серед клініцистів. Зазвичай при заміні препаратів знижується ефективність фармакотерапії в цілому, а індекс загальної токсичності може навіть зрости.

2. Паралельне застосування β -блокаторів та антагоністів кальцію забезпечує кращу переносимість антраглікозидів, однак тільки за умов супутньої кардіопатології, а отже ніяким чином не впливаючи на сам механізм розвитку враження серця [49, 59, 66, 71, 171].

3. Застосування ліпосомальних антраглікозидів. Ліпосомальні антрацикліни є класом препаратів, які відіграють ключову роль у подоланні кардіотоксичності дантраглікозидів при максимальному збереженні протипухлинного ефекту [17, 18, 40, 187]. Фактично механізм зниження кардіотоксичного впливу ліпосомними капсулами наразі лише вивчається, однак передбачається, що пухлина зазвичай забезпечує збільшення постачання крові через інтенсивний ріст мікроциркуляторного русла. Передбачалось, що збільшений кровотік в області пухлини принесе велику кількість ліпосомального препарату, а також ліпосомальні антрацикліни володіють більшою афінністю (спорідненістю) до ракових клітин. З іншого боку, ці препарати змінюють схему розподілення антраглікозидів в організмі людини в сторону збільшення концентрації препарату в області пухлини і зменшення цього в інших органах і системах [79, 107, 152].

4. Сумісне застосування дексразоксану використовується для кардіопротекції при лікуванні онкохворих препаратами антрациклінового ряду [103]. У 2011 році управління контролю якості медичних препаратів

опублікувало обмеження до застосування даного лікарського засобу особам до 18 років, а також встановили чіткі рамки для його застосування: особам, які отримували доксорубіцину більше ніж 300 мг/м² або епірубіцин більше 540 мг/м² [158], таке застереження було пов'язано із збільшенням частоти появи рецидивів в педіатричній практиці.[88] Застосування дексазоксану під торговими марками Totect та Savene також було дозволено для екстравації – це небажаний ефект, при якому антрацикліни витікають з кров'яного русла і некротизують навколишні тканини [86]. Механізм дії препарату пов'язаний з його хімічною будовою, як похідне EDTA, дексазоксан хелатує залізо та зменшує кількість іонів металів, які здатні утворювати комплекси з антрациклінами, [105] та, як наслідок, зменшує кількість супероксидних радикалів.

Однак на теперішній час всі вищезгадані методи не знайшли широкого використання та використовуються епізодично, через те що, кардіотоксичність доксорубіцину не знижується до належного рівня. У зв'язку з тим, що наразі не існує дієвого методу профілактики доксорубіцинової кардіопатії, залишається актуальним питання пошуку зменшення кардіотоксичності антрациклінів.

1.4 Обґрунтування доцільності локального застосування доксорубіцину у лікуванні поверхневого раку сечового міхура

Сечовий міхур у людини - це непарний порожнистий орган малого тазу, який виконує резервуарну і евакуаторну функцію, та відіграє важливу роль у процесі накопичення та виведення сечі із організму. При будь-якому захворюванні сечового міхура може порушитися робота всієї сечовидільної системи, у тому числі нирок. Місткість сечового міхура у дорослої людини становить приблизно 500 мл, що залежить від статі. Сечовий міхур розташовується внизу живота безпосередньо за лобком. Від синдесмозу кісток, що утворюють лобок, він відділений прошарком сполучної тканини і позаду

лобковим простором (простором Ретціуса). У верхню частину сечового міхура впадають правий і лівий сечоводи, нижня частина, поступово звужуючись, переходить в сечовивідний канал. Стінки сечового міхура можуть бути різної товщини залежно від наповнення: при його повному наповненні, складає приблизно 2-3 мм, та збільшується при його спустошенні до 15 мм. Слизова оболонка зібрана в складки, за винятком трикутної ділянки в області дна, яке знаходиться між двома отворами сечоводів і отвором сечівника. Гістологічна будова стінки сечового міхура схожа за структурою на сечоводи і складається з трьох шарів: слизова, м'язова та адвентиціальна. Зсередини сечовий міхур покритий слизовою оболонкою, яка зібрана в складки, які розправляються, коли сечовий міхур наповнюється. Підслизовий шар утворений пухкою сполучною тканиною з великою кількістю кровоносних і лімфатичних судин. Слизова оболонка розподілена на два шари – це уротелій та власна пластинка, яка за будовою нагадує сполучну тканину. Уротелій сечового міхура в різних його відділах різний та подекуди містить до 6 рядів клітин. Особливістю уротелію є наявність демосом, що створюють напівпроникний бар'єр, який не дозволяє хімічним сполукам, розчиненими в сечі, проходити в навколо міхурову клітковину, оточуючі органи, та, головне, в кров'яне русло [152]. М'язова оболонка утворена трьома переплетеними шарами гладкої мускулатури: зовнішній (поздовжні волокна), середній (циркулярні волокна) і внутрішній (поздовжні і поперечні волокна), які утворюють суцільну міцну сітку. І останній шар являє собою адвентиційну оболонку. У стінці сечового міхура знаходяться нервові закінчення, які реагують на певний тиск в сечовому міхурі (механорецептори) та підтримують в сечовому міхурі певну кількість сечі. Сечовий міхур бере участь у підтримці сталості внутрішнього середовища організму, забезпечуючи в основному видалення з організму продуктів обміну речовин.

Поряд з іншими патологіями сечового міхура, рак відрізняється злоякісним перебігом, що становить дану патологію на щабель найбільш

небезпечних. Хоча діагностується РСМ у 65-70% випадків в стадії поверхневого раку [204], та летальність протягом першого року залишається доволі висока. Морфологічно поверхневий рак сечового міхура (ПРСМ) зазвичай вражає тільки слизовий та підслизовий шари, не проникаючи до м'язового шару. За сучасною класифікацією РСМ поділяють на: уротеліальний папілярний, неінвазивний, інвазивний рак, уротеліальний непапілярний рак *in situ*, інвазивний рак, плоскоклітинний рак та аденокарциному. У меншості випадків онкологічний процес може вражати глибші шари (м'язовий, серозний) і перетворюватись в інвазивну форму раку, що лікується паліативно та має вкрай несприятливий прогноз. Особливість структури стінки сечового міхура дає можливість розповсюдження ракових клітин не тільки локально, а й має тенденцію до розсіювання. Тому навіть на ранніх етапах ПРСМ вже має мікрометастази, що ускладнює процес лікування і потребує зазвичай повторних операцій ТУР, особливо важливим моментом є локальне застосування ад'ювантної хіміотерапії. [88, 103, 158]. Десмосомальна будова стінки створює особливий біологічний бар'єр та не дозволяють проникати сечі та токсинам, які розчинені в ній, в черевну порожнину ізворотно всмоктуватись у кров. Однак при запальних процесах, які можуть виникати при ТУР, частина протипухлинних препаратів можуть реадсорбуються через доволі розгалужену сітку мікроциркуляторного русла. Завдячуючи гістологічним та анатомічним особливостям будови сечового міхура, РСМ можливо лікувати місцево, вводячи хіміопрепарати безпосередньо в сечовий міхур через катетер, причому тривалість екпозиції препарату можна регулювати індивідуально. Пухлини при ПРСМ являють собою, здебільшого, папілярні форми, які обмежені слизовою, рідше вони проникають у власну пластинку, а також існують форми карциноми *in situ*, при якій визначається дисплазія слизового міхура. У 55-60% поверхневі пухлини рецидивують протягом першого року захворювання, після оперативного лікування [193].

Ще спочатку 60-х років минулого століття були проведені спроби ад'ювантного лікування раку сечового міхура. Вперше застосування хіміопрепаратів внутрішньоміхурово було з метою профілактики рецидивів

після проведеної операції трансуретральної резекції пухлин. Першим препаратом, який був застосований внутрішньоміхурово - похідне N,N',N''-Triethylenethio - phosphoramidate – Thiotepa, який був зареєстрований в 50-ті роки компанією American Cyanamid Company та дозволений (FDA) до використання в комплексному лікуванні раку різного генезу. Після чого в комплексне лікування поверхневого раку сечового міхура почали включати препарати інших груп, такі як: етоглуцид, доксорубіцин, мітоміцин С, епірубіцин та метотриксат. З того часу було проведено більше тридцяти подвійно контрольованих рандомізованих досліджень, у яких брали участь понад 5000 хворих на ПРСМ, метою дослідження яких було порівняння ефективності ТУР системного та локального застосування хіміопрепаратів. [2, 3, 4, 6, 7, 13, 16, 22, 23, 25, 26, 33, 36, 58, 80, 82, 91, 93, 97, 98, 99, 106, 108, 177] Використання такого препарату, як етоглуцид, в якості ад'ювантного лікування після ТУР, продемонструвало зменшення рецидиву майже вдвічі, порівнянно з контрольною групою [91]. Низка рандомізованих досліджень, що були проведені у 2005 році, стосувались застосування мітоміцину С у поєднанні з ТУР, у яких взяло участь більше 1700 пацієнтів. У результаті цих клінічних випробувань було встановлено, що поєднання оперативного втручання разом з мітоміцином С зменшує рецидиви на 16%, порівнюючи з контрольною групою пацієнтів [22, 98]. Стосовно доксорубіцину, було проведено 7 подвійних сліпих рандомізованих досліджень, в яких взяли участь більше 2000 тис. хворих на ПРСМ, статистичне зменшення рецидивів при комплексному лікуванні раку за допомогою ТУР та доксорубіцину на 21%, вдалось виявити в 5 з них [13, 36, 99]. Перевагою застосування доксорубіцину, в порівнянні з іншими препаратами, для ад'ювантної терапії є те, що, за умов раннього післяопераційного застосування, ефективність його вища, що виражається в зменшенні рецидивів [178]. У випадку застосування інших антраглікозидів число рецидивів були вище, порівнюючи з доксорубіцином. Наприклад, при використанні епірубіцину та адриаміцину показники рецидивів вдалось зменшити всього на 13% та 20% відповідно [36, 106, 120, 128, 131].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базах кафедр променевої діагностики, променевої терапії та онкології (завідувач кафедри д.мед.н проф. Костюк О.Г.) та фармакології (завідувач кафедри д.мед.н проф. Волощук Н.І) Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, а також на базі Подільського регіонального центру онкології м. Вінниця (головний лікар д.мед.н. проф Шамрай В.А.) в період з 2017 по 2021 рік.

2.1 Критерії відбору пацієнтів в клінічне дослідження

На першому етапі клінічного дослідження був проведений ретроспективний аналіз 482 карт обстеження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Подільському регіональному центрі онкології з діагнозом рак сечового міхура. Карти обстеження створювались на основі історій хвороб та включали в себе наступні розділи: паспортна частина, дані анамнезу життя та хвороби, клінічні дані (скарги), а також дані об'єктивного обстеження (інструментальні та лабораторні) (Додаток В).

2.2 Карти обстеження хворих

Далі проведений відбір та сортування пацієнтів по клінічним групам за наступними критеріями:

Критерії включення в клінічне дослідження:

- Вік від 45-75 років;
- Встановлений діагноз раку сечового міхура;
- Поверхневий рак сечового міхура не складніше першої стадії;
- Підписана пацієнтом інформативна згода на обробку клінічних даних.

Криерії виключення із клінічного дослідження:

- Наявність у пацієнтів складних хронічних захворювань печінки та нирок;
- Наявність супутнього діагнозу гострої чи хронічної серцевої недостатності;
- Наявність інструментальних або лабораторних ознак враження міокарду;
- Власна відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

У відповідності до обраної мети пацієнтів, які відповідали критеріям включення в клінічне дослідження (див. вище), розподілили за обраним типом лікування:

Контрольна група – пацієнти, які мали діагноз раку сечового міхура, перебували в умовах стаціонару та лікувались виключно хірургічно (трансуретральна резекція) - 35 осіб.

Досліджувана група 1 – контингент хворих на рак сечового міхура, які отримували комбіноване лікування (трансуретральна резекція сечового міхура та хіміотерапевтичне лікування препаратом доксорубіцин шляхом системного (внутрішньовенного) застосування) - 26 осіб.

Досліджувана група 2 - контингент хворих на рак сечового міхура, які отримували комбіноване лікування (трансуретральна резекція сечового міхура та хіміотерапевтичне лікування препаратом доксорубіцин шляхом локального (внутрішньоміхурового) введення) - 33 особи.

Доксорубіцин вводився з розрахунку 50 мг/кг, курсами за його системного призначення та шляхом інстиляції розчину в сечовий міхур до 50 мл концентрацією 5 мг/мл.

2.3 Клінічні та інструментальні методи обстеження хворих з поверхневим раком сечового міхура

Всі пацієнти, які були включені в дане клінічне дослідження, проходили обов'язкове обстеження, що включало в себе:

- аналіз даних анамнезу (скарги з боку серцево-судинної системи)
- інструментальне обстеження (ЕКГ та УЗД)
- лабораторне обстеження (АЛТ, АСТ, КФК)

У зв'язку з специфічністю побічної реакції антраглікозидів, контроль стану пацієнтів проводили за даними функціонування серцево-судинної системи.

Збір анамнезу проводився за схемою опитувальника, який був розроблений згідно з вимогами клінічної задачі, та включав в себе ряд питань стосовно основних скарг щодо функціонування серцево-судинної системи та їх деталізацію. ЕКГ та УЗД – проводили в кабінеті функціональної діагностики ВРЦО. Біохімічні аналізи на АЛТ, АСТ, КФК – виконували в сертифікованій лабораторії ВРЦО.

Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.1.

2.4 Експериментальні дослідження

Експериментальні дослідження були проведені на 341 щурові жіночої статі, середньою масою 200-240 г, лінії Wistar, які були отримані з віварію ДУ "Інституту фармакології та токсикології НАМН України" та утримувались в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі етапи досліджень виконані згідно з правилами гуманного відношення до експериментальних тварин та затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету (протокол № 9 від 25.10.2021 р.) і Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986). Тварини утримувались на стандартному раціоні з доступом до води *ad libitum*, при температурі $22^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ з 12-годинним освітленням [197, 205]. Ідентифікацію тварин проводили з використанням системи індивідуальних кольорових міток на тілі, при проведенні досліджень враховувались сезонні та циркадні ритми тварин.

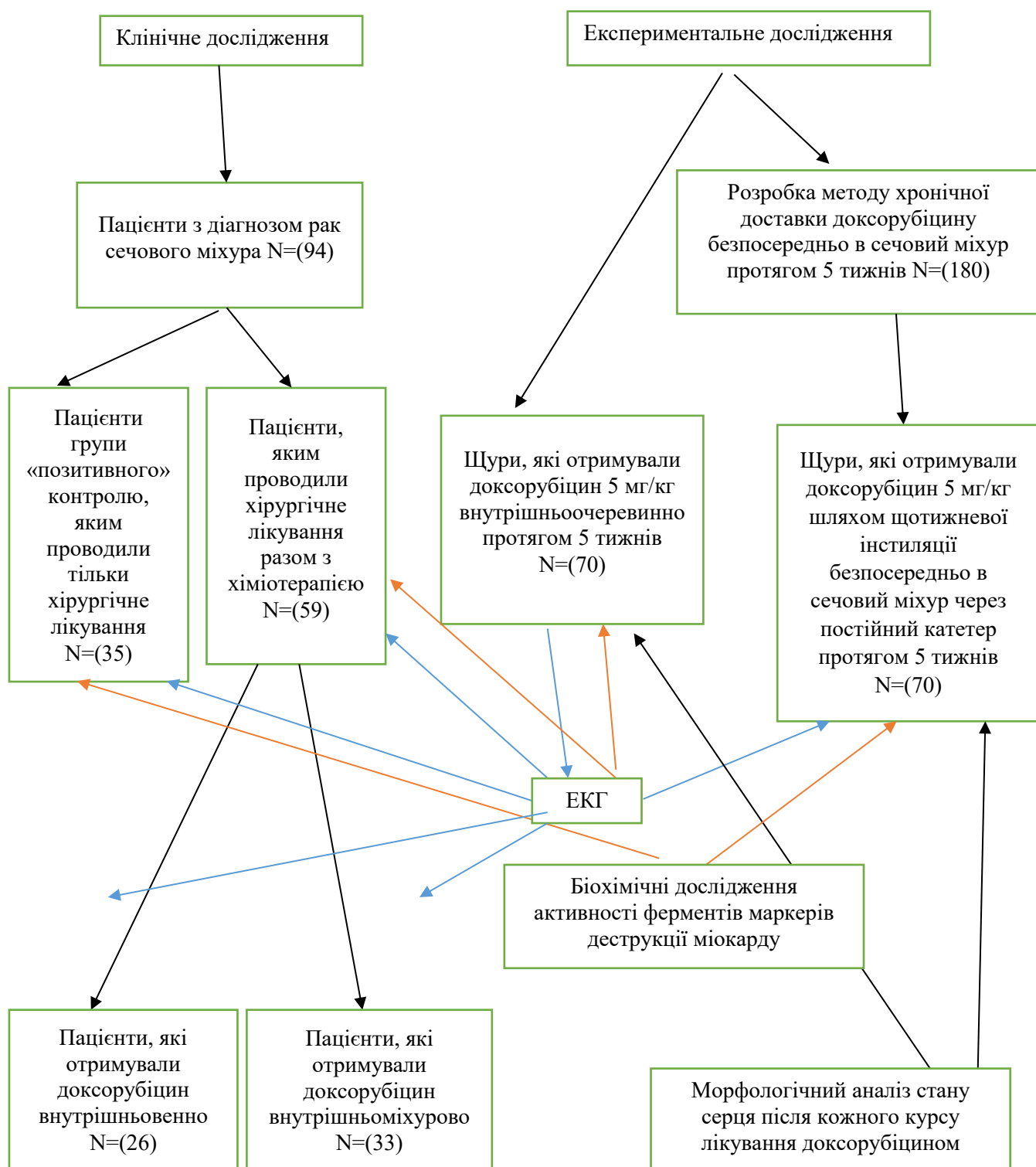


Рис 2.1. Дизайн дослідження.

Відповідно до мети та завдань дослідження, всі експериментальні тварини були розподілені на такі групи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл груп пацієнтів клінічного етапу дослідження та тварин в експерименті

| № | Етапи дослідження | Щурі | Пацієнт |
|------------------------------------|---|------|---------|
| Клінічний етап | | | |
| 1 | Дослідження карт пацієнтів на рак сечового міхура, які знаходились на стаціонарному лікуванні | | 482 |
| 2 | Рандомізація пацієнтів за типом обраного шляху введення доксорубіцину | | 94 |
| Експериментальний етап дослідження | | | |
| 1 | Порівняльна характеристика системного та позасистемного способу доставки доксорубіцину в організм тварин. Оптимізація позасистемного введення, вибір методу багаторазового введення хіміопрепарату. | 70 | |
| 2 | Дослідження морфо-функціонального стану серця при системному та позасистемному введенні доксорубіцину протягом п'яти тижнів. | 70 | |
| 3 | Дослідження змін маркерів деструкції міокарду та вплив хіміопрепарату на оксидативний стрес за умови системного та позасистемного введення. | 40 | |
| Всього | | 180 | 482 |

В дослідженні використаний препарат Доксорубіцин, ТЕВА (5 мг/мл).

Всі експериментальні дослідження виконані на базі сертифікованої МОЗ України лабораторії з «доклінічних досліджень фармакологічних речовин» кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність № 030/18 від 1.11.2018 р.)

Біохімічні методи дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (атестат акредитації вимірювальної

лабораторії серія КДЛ №002087, свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.).

Морфологічні дослідження були проведені на базі Комунального некомерційного підприємства “Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради”.

Морфологічні дослідження виконували на базі Комунального некомерційного підприємства “Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради”. Авторка висловлює вдячність завідувачу головним відділенням загальної патології з гістологічними дослідженнями Комунального некомерційного підприємства “Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради”, Гормашу П.П.

Розробка способу доставки доксорубіцину безпосередньо в сечовий міхур

Позасистемний (внутрішньоміхуровий) шлях введення ліків технічно складний та потребує оптимізації через анатомічні особливості будови сечостатевої системи щурів. З метою оптимізації доставки ліків у сечовий міхур щурів, нами були запропоновані методики, що дозволили створити умови «заливки доксорубіцину», подібно до способу, що застосовується у клінічних умовах (внутрішньоміхурові інстиляції - локальна ХТ).

Першою запропонованою методикою був спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів (Патент України на корисну модель № 138094 від 25.11.2019). Для уточнення місця пункції міхура було проведено рентгенологічне дослідження (рис 2.2).

Самкам щурів під наркозом (кетамін, 10 мг/кг) виконували внутрішньовенну ін'єкцію з рентген-контрастною речовиною та екскреторну урографію у двох проекціях. На основі даних рентгенографії була визначена точка транскутанної пункції сечового міхура. Техніка проведення пункції: щурів вводили в наркоз та фіксували у горизонтальному положенні на операційному столику, за допомогою м'яких джгутів. Пальпаторно визначали основні

орієнтири: правий та лівий кульшові суглоби, ліву краніальну вентральну клубову ось. Місце пункції визначали як точку, яка знаходиться на перетині лінії, що з'єднує правий кульшовий суглоб та ліву краніальну вентральну клубову ось, та перпендикуляром до лінії, що з'єднує кульшові суглобу у точці на межі першої чверті даної лінії справа. У даній точці виконували введення голки калібру 30G (зовнішній діаметр 0,3 мм) довжиною 13 мм із розрідженням у шприці перпендикулярно до площини передньої черевної стінки до появи у шприці сечі. Поява в шприці рідини свідчила про знаходження голки в порожнині сечового міхура. Виконували аспірацію рідини із сечового міхура із наступним введенням доксорубіцину.



Рис 2.2. Рентген-контрастна екскреторна урографія у щурів через 30 хвилин після введення контрасту (Уротраст).

Наступною запропонованою методикою була інтраопераційна пункція сечового міхура, що була виконана на щурах обох статей (n=7). Для запобігання витікання введеного препарату через пункційний отвір виконували його герметизацію із використанням запропонованого способу герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції (Патент України на корисну модель № 138089 від 25.11.2019). Маніпуляцію виконували наступним чином. Під

загальним знеболенням кетаміном (10 мг/кг) піддослідним щурам виконували нижньо-серединну лапаротомію. В операційну рану виводили тіло сечового міхура. Визначали точку пункції сечового міхура. Колагенову пластину розмірами 5x5 мм змочували кров'ю із операційної рани та проколювали у центрі голкою калібру 30G (зовнішній діаметр 0,3 мм) довжиною 13 мм. Виконували пункцію сечового міхура із аспірацією сечі та введенням у сечовий міхур доксорубіцину об'ємом 0,1 мл метиленового синього. Метиленовий синій вводили для інтраопераційного контролю герметичності сечового міхура. Після виконання пункції колагенову пластину пальцями притискали до стінки сечового міхура, чим забезпечували їх щільний контакт та адгезію пластини до стінки. Обережно видаляли пункційну голку із порожнини сечового міхура. Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її антисептика (0,05% розчином хлоргексидину). Рану ушивали пошарово наглухо.

Задля оптимізації попередніх способів введення препаратів безпосередньо в сечовий міхур, була запропонована методика субкутанної фіксації сечового міхура для наступних серійних пункцій в експерименті (Патент України на корисну модель № 138093 від 25.11.2019). Техніка проведення: під загальним знеболенням виконували нижньо - серединну лапаротомію піддослідним щурам. У нижній частині операційної рани окремими вузловими швами фіксували пластикове кільце таким чином, щоб площа кільця співпадала із площиною передньої черевної стінки. У підшкірній жировій клітковині формували кишеньку. Через кільце проводили тіло спороженого сечового міхура та розміщували його у сформованій кишеньці. Інтраопераційно виконували перше введення препарату голкою калібру 30G (зовнішній діаметр 0,3 мм) довжиною 13 мм із герметизацією пункційного отвору за описаною вище методикою. Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо. Наступні введення препарату виконували черезшкірно, не наркотизуючи тварин, за ручної фіксації щура у вертикальному положенні. Для ідентифікації сечового міхура у післяопераційному періоді спостерігали, коли він частково наповниться сечею та

буде відчутний при пальпації. Для введення доксорубіцину у сечовий міхур пальпаторно визначали найвищу точку сечового міхура, розміщеного підшкірно та виконували пункцію сечового міхура у цій точці голкою калібру 30G (зовнішній діаметр 0,3 мм) довжиною 13 мм. Така методика не повністю задовільняла мету серійного введення через високу летальність на 2-3 тижні експерименту. Однак була розроблена найоптимальніша методика, яка дозволила зменшити летальність щурів майже до нуля – спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів (рис. 2.3). (Патент України на корисну модель № 138092 від 25.11.2019) із використанням спеціального катетеру (Патент України на корисну модель № 139761 від 27.01.2020).



Рис 2.3. Загальний вигляд експерименту із інтраопераційної пункції сечового міхура. Зовнішній вигляд нижньої третини живота щура після встановлення постійного катетера в порожнину сечового міхура.

Катетер представляє собою гнучку трубку діаметром 2 Fr (0,67 мм) та довжиною 20 мм, на одному із кінців якої розташована олива діаметром 6 Fr (2,0

мм), що не перекриває просвіт катетера.

Встановлення катетера у сечовий міхур та наступне введення доксорубіцину здійснювали наступним чином. Під загальним знеболенням виконували нижньо-серединну лапаротомію піддослідним щурам. В операційну рану виводили тіло сечового міхура. Виконували поздовжню цистотомію довжиною 3 мм. Антеградно проводили трубчасту частину катетера через внутрішній отвір сечовивідного каналу по сечовивідному каналу назовні. Ушивали сечовий міхур. Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо.

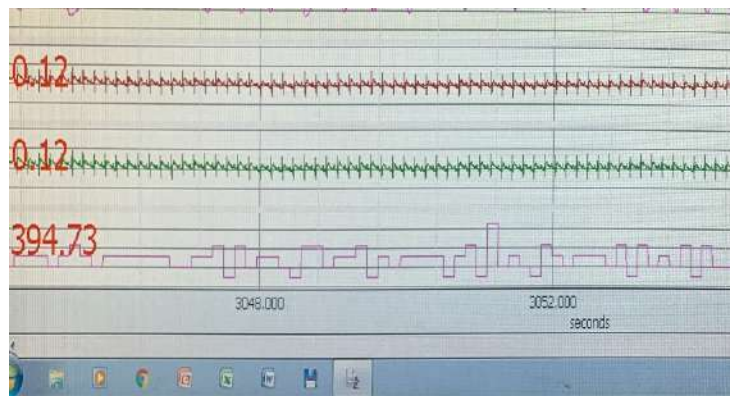
Для введення рідких форм лікарських засобів у сечовий міхур у післяопераційному періоді пінцетом фіксували трубчасту частину катетера, що знаходилася у зовнішньому отворі сечовивідного каналу. Голку шприца вставляли у отвір катетера та вводили лікарський препарат у сечовий міхур. Перше введення доксорубіцину виконували на 8 добу після встановлення катетера, коли повністю відновлювалася цілісність стінки сечового міхура. У випадку закриття просвіту катетера білковими та сольовими нашаруваннями прохідність його відновлювали шляхом введення в його просвіт гнучкого або жорсткого провідника.

2.5 Електрофізіологічні дослідження

ЕКГ дослідження проводили на базі лабораторії «Фармадар» із застосуванням електрофізіологічного обладнання Віорас Technology (США) за допомогою відповідного модулю (набір датчиків для визначення основних параметрів роботи серцево-судинної системи. Всі маніпуляції зі щурами виконували в асептичних умовах при анестезіологічному забезпеченні пропофолом (диприваном) («Fresenius Kabi», Австрія), дозою 60 мг/кг в/о, з розрахунку 10 мг/мл, у раннішній період (з 8-ої до 13-ої год). Датчики закріплювали на кінцівках тварини за допомогою спеціальних затискачів, запис електрокардіограми проводили у II стандартному відведенні (рис. 2.4).

Визначали наступні показники: частоту серцевих скорочень (ЧСС), амплітуду зубців та довжину інтервалів (P, PQ, ORS, ST, T, RR, QT).

Дослідження ЕКГ проводилось перед кожним наступним курсом хіміотерапії доксорубіцином протягом всього терміну дослідження.



А. Реєстрація параметрів ЕКГ наркотизованого щура

Б. Скрін-шот з монітору при записі електрокардіографії

Рис. 2.4. Загальний вигляд експерименту з оцінки основних параметрів роботи серцево-судинної системи електрофізіологічним обладнанням Віорас (США).

2.6 Біохімічні дослідження

Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 р.). Матеріалом для дослідження слугувала сироватка крові, яку отримували шляхом центрифугування при 1500 g 15 хв при 18-22°C.

Для біохімічних досліджень аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20°C . Для визначення активності ферментів проводили екстрацію серця та препарували міокард, який надалі перфузували холодним 1,15% розчином KCl і гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15% калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували упродовж 30 хв при 600 g відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20°C .

Рівень вільного гідроксипроліну визначали за реакцією з парадиметиламінобензальдегідом, як описано [167].

Вміст каспази-3 та TNF- α визначали імуоферментними методами з використанням відповідних комерційних наборів «Rat Caspase-3 ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) та «Rat TNF- α ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Детекцію проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм).

Вміст загального білка визначали методом Лоурі [104], малонового діальдегіду (МДА) - за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [117], карбонільних груп білків (КГ) - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрaziном [207].

Сумарну активність NO-синтаз встановлювали за кількістю утвореного нітрит-аніону (NO_2^-) після інкубації пост'ядерного супернатанту протягом 60 хв в середовищі, 1 мл якого містив 50 мМ KH_2PO_4 -NaOH-буфер (pH 7,0), 1 мМ MgCl_2 , 2 мМ CaCl_2 , 1 мМ НАДФН, 2,2 мМ L-аргініну. Для визначення активності індукбельної ізоформи NOS до складу інкубаційної суміші замість CaCl_2 додавали ЕДТА до кінцевої концентрації 4 мМ (для зв'язування ендogenous Ca^{2+}). Активність ендотеліальної ізоформи NOS розраховували, як різницю активності сумарної NOS та її індукбельної ізоформи [195].

Активність аспартатамінотрасферази, креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази визначали спектрофотометричними методами із використанням наборів ТОВ Філісіт-Діагностика, СпайнЛаб (Україна).

2.7 Морфологічні дослідження

Дослідження проводили на базі комунального некомерційного підприємства “Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради”, з дотриманням правил роботи з біоматеріалом. Після препарування серце вилучалось з грудної порожнини та проводилося його зважування з наступною фіксацією в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації протягом 3-х діб препарати серця готували за стандартною методикою, парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином. Мікроскопію та фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200, 400 та 1000 разів. При мікроскопії оцінювали стан міокарда, наявність та характер патологічних та компенсаторно-приспосувальних змін у ньому. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3» і поперечний діаметр їх ядра, ширину інтерстиційного простору (ендо- та перимізій).

2.8 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows». Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками – кореляційний аналіз по Пірсону, при порівнянні частоти змін – критерій F Фішера. Застосовували метод перцентилів (визначали перцентилі P_5 , P_{10} , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{90} , P_{95}). Достовірною вважали різницю при $P < 0,05$. Результати наведено як $M \pm m$.

Результати цього розділу опубліковані в наступних працях:

1. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Камлук В. П. Патент № 138089 Україна МПК А61В17/00, G01N33/48. Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, В.П. Камлук // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903100; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Патент)

2. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138090 Україна МПК А61К31/41, А61Р35/00 Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903101; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Патент)

3. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138091 Україна МПК G09В23/28 Спосіб моделювання кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903102; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Патент)

4. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Балацький О. Р. Патент № 138092 Україна МПК G09В23/28, G09В23/36 Спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, О.Р. Балацький // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903104; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Патент)

5. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І.,

Машевська О. В. Патент № 138093 Україна МПК G09B23/28, G09B23/36 Спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903105; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Патент)

6. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Бондар Р. А. Патент № 138094 Україна МПК А61В17/00 Спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, Р.А. Бондар //заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903106; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. (Патент)

7. Годован Н. Л., Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 139761 Україна МПК А61В17/00, А61М25/00 Катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявники та патентовласники Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903098; заявл. 29.03.2019; опубл. 27.01.2020. – Бюл. № 2. (Патент)

РОЗДІЛ 3**СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА
ПОВЕРХНЕВИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ЧАСТОТА ЙОГО
РЕЦИДИВІВ УМОВ СИСТЕМНОГО ТА ЛОКАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ
ХІМІОТЕРАПІЇ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КАРТ ОБСТЕЖЕННЯ
ПАЦІЄНТІВ)**

Безперечно, РСМ є, однією з найнебезпечніших захворювань сечовивідних шляхів. Щорічно в Світі фіксують більше ніж 5 тис. випадків захворювання та майже 2 тис. смертей від ускладнень даної недуги [107]. Така велика летальність пацієнтів на РСМ спровокована з одного боку несвоєчасною та недосконалою діагностикою, а з іншого боку - недостатньою ефективністю оперативного лікування та існуючих на даний час схем хіміотерапії. Хоча багато випадків РСМ діагностуються ще на початкових етапах, коли вражається лише слизовий або підслизовий шар (T_a і T₁ стадія), більше 50 % випадків РСМ виявляються у важких занедбаних формах. Все це призводить до високої летальності серед пацієнтів з раком сечового міхура. За даними канцер реєстру України в 2008 році показник летальності становив 26,2%, а у 2020 – 4,3 на 100 000 населення. [206]

Папілярні пухлини, які обмежені слизовим шаром (T_a), а також ті, які проростають у власну пластинку слизового шару (T₁), можуть бути видалені за допомогою трансуретральної резекції (ТУР). Під поняттям ТУР об'єднується комплекс заходів, направлених на видалення поверхневої пухлини. На нашу думку, саме ці стадії заслуговують більше уваги у зв'язку з тим, що своєчасна діагностика та правильне і ефективне лікування дозволяє зменшити відсоток прогресуванню раку та знизити розвиток ускладнень та зменшити показник летальності.

Всім пацієнтам обраної когорти було виконано трансуретральну резекцію раку сечового міхура (ТУР). Пацієнти першої групи не отримували інших видів

терапії (група хірургічного лікування). Питання про подальшу тактику лікування та шляхи введення хіміопрепарату визначалось в післяопераційному періоді. Хворим другої групи під час операції локально одноразово вводили доксорубіцин з подальшим хіміотерапевтичним лікуванням, а хворих іншої групи лікували хіміотерапевтичними препаратами із обов'язковим в/в введенням доксорубіцину.

Метою даного розділу стало оцінити частоту виникнення рецидивів та стан серцево-судинної системи у пацієнтів після ТУР, які отримували системне (в/в) та локальне введення доксорубіцину на основі ретроспективного аналізу карт обстеження пацієнтів.

3.1 Статеві, вікові особливості захворюваності на РСМ та частота рецидивів захворювання після хірургічного та комбінованого лікування

У загальному досліджено 482 карт пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Подільському регіональному центрі онкології, протягом останніх п'яти років (в період з 2016 по 2021 рік), з них 421 чоловік та 61 жінка. Аналіз статевих відмінностей в захворюваності на рак сечового міхура у мешканців Вінницької області засвідчив, що більш часто на цю патологію страждають особи чоловічої статі (в 6,9 рази більше, ніж жінок (рис. 3.1).

Наші результати співставляються із даними літератури, які свідчать, що в середньому співвідношення захворюваності чоловіків та жінок на рак сечового міхура в Україні знаходиться в межах 4:1 [206].

Аналіз вікових особливостей пацієнтів з РСМ показав, що в середній вік пацієнтів склав $66,38 \pm 9,54$ роки, в тому числі у осіб чоловічої статі – $67,34 \pm 5,25$, а у осіб жіночої статі - $65,42 \pm 6,35$ років відповідно.

Частота рецидивів РСМ у пацієнтів визначалася залежності від способу лікування. Появу рецидиву захворювання оцінювали протягом 1 року після операції.

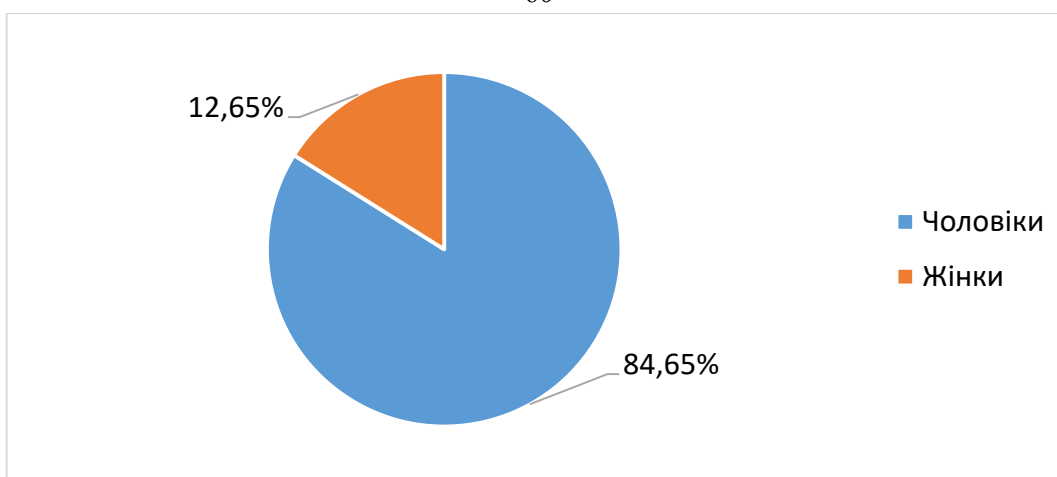


Рис 3.1. Кількість випадків раку сечового міхура серед пацієнтів Подільського регіонального центру онкології за 2016 по 2021 р.р. серед чоловіків та жінок (n=482).

Результати наведені в табл. 3.1. Дані таблиці демонструють, що частота рецидивів захворювання на РСМ у групі пацієнтів, які лікувались виключно хірургічним методом, був доволі високим - 50,65%. У групі пацієнтів, які отримували комбіноване лікування (хірургічне та поліхіміотерапія) в цілому, відсоток рецидиву становив 34,83%, що було в 1,6 рази меншим, ніж за умов хірургічного лікування. Така статистика щодо рецидиву спостерігається у всьому світі, про що свідчать і літературні дані [23].

Таблиця 3.1

Частота рецидиву раку сечового міхура за умов хірургічного лікування та при комбінації з поліхіміотерапією у загальній когорті хворих

| Хірургічне лікування | | Хірургічне лікування + хіміотерапевтичне | | | |
|----------------------|-------------------|--|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | | Доксорубіцин в/в | | Доксорубіцин локально | |
| Загальна кількість | Відсоток рецидиву | Загальна кількість | Відсоток рецидиву | Загальна кількість | Відсоток рецидиву |
| 304 | (154) 50,65 | 96 | (33) 34,2* | 82 | (36) 43,9* |

Примітка. * - статистично вірогідні відмінності відносно групи «хірургічне лікування» ($p < 0,05$).

Аналізуючи кількість рецидивів захворювання протягом 1 року у

пацієнтів, які отримували післяопераційну хіміотерапію доксорубіцином внутрішньоміхурово, можна відмітити, що відсоток рецидивів в цій групі пацієнтів був вірогідно (на 13,3 %) меншим, ніж за хірургічного лікування, і статистично не відрізнявся такого показника у пацієнтів, яким антрацикліновий антибіотик вводили внутрішньовенно.

Отже, локальне введення доксорубіцину після ТУР є дієвим способом подальшого лікування хворих на РСМ.

3.2 Статеві та вікові відмінності частоти та рецидивів РСМ за хірургічного та комбінованого лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Після урахування критеріїв включення та виключення з дослідження когорта пацієнтів становила загалом 94 особи, які були розділені на 3 групи (розділ 2). Пацієнти не мали супутніх захворювань серцево-судинної системи.

Розподіл пацієнтів за статтю наведений в табл. 3.2 та на рис. 3.2.

Виявилось, що співвідношення чоловіків і жінок у досліджуваних групах відрізнялось. Так, у групі контролю воно становило 1:4 на користь чоловічої частини пацієнтів, натомість в другій групі, навпаки, жінок було в 3,3 рази більше. У групі пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, співвідношення практично співпадало з контрольною групою і становило 1:3,7.

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів з раком сечового міхура, що отримували хірургічне лікування та комбінацію з поліхіміотерапією за статтю

| Групи пацієнтів | Чоловіки | Жінки |
|---|----------|-------|
| Хірургічне лікування (ТУР) (n=35) | 28 | 7 |
| ТУР + хіміотерапія (доксорубіцин системно) (n=26) | 7 | 19 |
| ТУР + хіміотерапія (доксорубіцин внутрішньоміхурово) (n=33) | 26 | 7 |

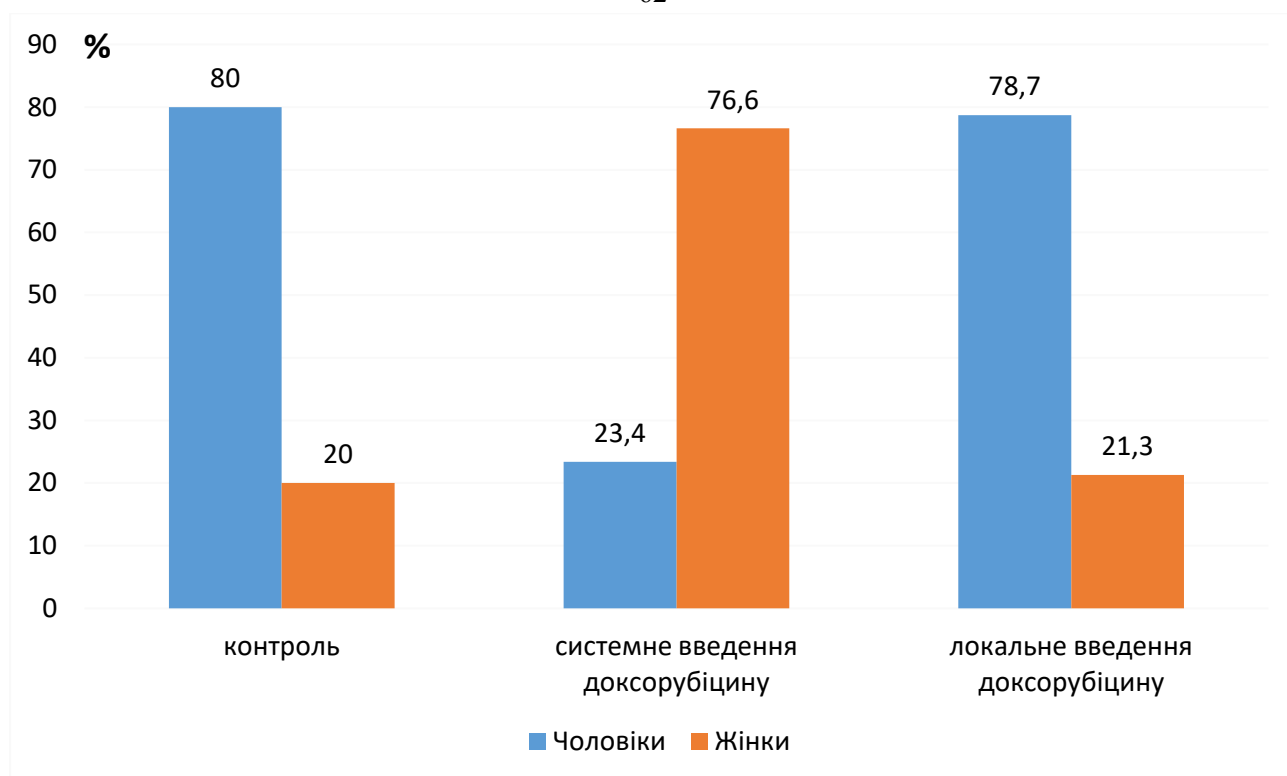


Рис 3.2. Співвідношення (%) чоловіків та жінок серед хворих на РСМ за даними ретроспективного аналізу.

Аналіз даних пацієнтів за віком демонструє, що середній вік пацієнтів - чоловіків та жінок в групі - контролю практично не відрізнявся, і становив $70,2 \pm 7,25$ роки у чоловіків та $69,5 \pm 5,87$ роки у жінок. У другій групі середній вік чоловіків був $64,8 \pm 6,94$, а жінок $58,62 \pm 12,24$, що статистично не відрізняється між собою. Аналогічна залежність виявлена і в третій групі: середній вік пацієнтів - чоловіків складав $61,45 \pm 12,1$ роки, жінок $65,14 \pm 16,2$ роки.

За класифікацією ВООЗ, пацієнти були розподілені на наступні вікові групи: молодий вік (25-44 років), середній вік – 44-60 років, похилий вік – 60-75, старечий вік 75-90 та особи, які досягли 90 років – довгожителі.

Розподіл хворих, які отримували різні види лікування за віковими групами наведений в табл. 3.3. та на рис. 3.3-3.5.

Представлені в таблиці 3.3 дані демонструють, що в групі контролю переважали пацієнти похилого віку $74,28\%$, середній вік в цій групі складав $70,05 \pm 6,88$ років. В інших двох групах також переважали пацієнти похилого віку, однак відсоток таких пацієнтів був нижче, ніж в групі контролю ($50,0$ та $36,36$

%). Середній вік пацієнтів вище згаданих груп становив $58,1 \pm 12,7$ та $62,54 \pm 12,5$ років відповідно.

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів за віковими групами

| Кількість хворих | 25-44 років – молодий вік | 44-60 років – середній вік | 60-75 років – похилий вік | 75-90 років – старечий вік | >90 років – довгожителі |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Група контролю (n=35) | 0 | 3 | 26 | 6 | 0 |
| Група пацієнтів що отримувала доксорубіцин внутрішньовенно (n=26) | 7 | 7 | 15 | 1 | 0 |
| Група пацієнтів, що отримувала доксорубіцин внутрішньоміхурово (n=33) | 4 | 11 | 12 | 6 | 0 |

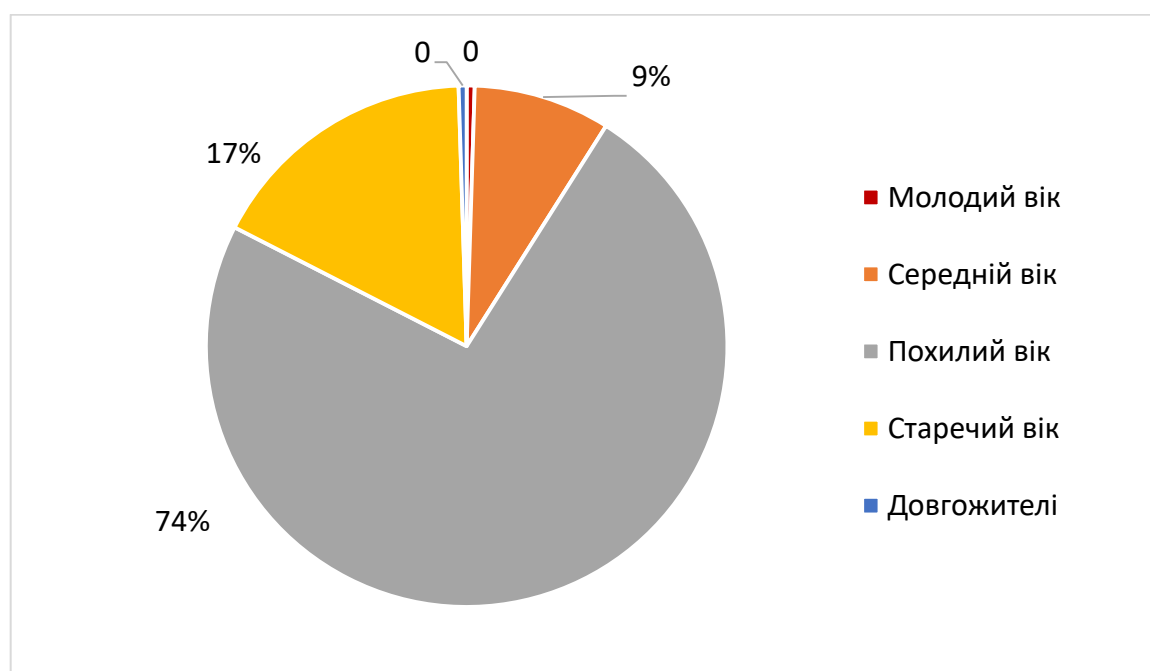


Рис 3.3. Розподіл пацієнтів в групі контролю за віковими групами (% від загальної кількості пацієнтів в групі).

При аналізі за принципом «вікових груп» в контролі пацієнти розподілялись наступним чином: молодий вік – 0%, середній вік – 8,57%, похилого віку 74,28%, старечий вік – 17,14% та довгожителі – 0% (Рис 3.4). У групі пацієнтів, що отримували хіміотерапію внутрішньовенно, відзначалось 23,3% пацієнтів молодого віку та середнього віку, 50,0% похилого віку і 3,0% - старечого віку (рис 3.4).

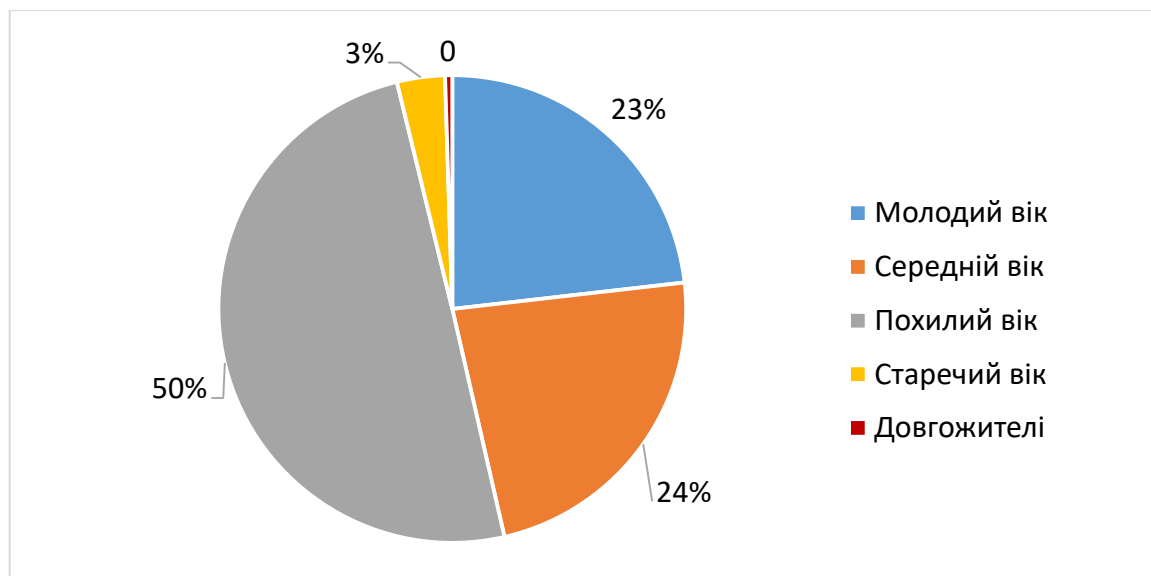


Рис. 3.4. Розподіл пацієнтів в групі з системним введенням доксорубіцину за віковими групами (% від загальної кількості пацієнтів в групі).

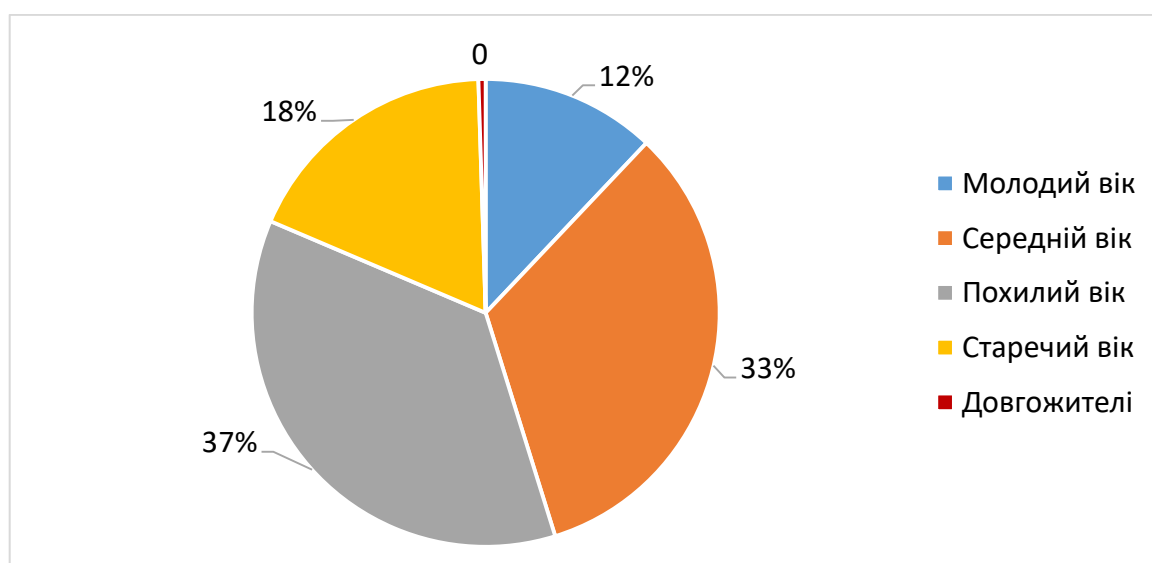


Рис. 3.5. Розподіл пацієнтів з внутрішньоміхуровим введенням доксорубіцину за віковими групами (% від загальної кількості пацієнтів в групі).

В останній групі пацієнтів, які отримували хіміотерапевтичне лікування локально за допомогою внутрішньоміхурових інстиляцій, вікові групи розподілялись так: молодий вік – 12,12%, середній вік – 33,3%, похилий вік – 36,36% та 18,18% пацієнтів старечого віку.

За аналізом частоти виникнення рецидивів РСМ через 1 рік після оперативного втручання у пацієнтів з хірургічним втручанням без поліхімотерапії та з комбінованим лікуванням із системним та локальним введенням доксорубіцину, встановлені результати, що наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Частота рецидиву раку сечового міхура за умов хірургічного лікування та при комбінації з поліхіміотерапією у пацієнтів досліджуваних груп

| Хірургічне лікування | | Хірургічне лікування + хіміотерапевтичне | | | |
|----------------------|-------------------|--|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | | Доксорубіцин в/в | | Доксорубіцин локально | |
| Загальна кількість | Відсоток рецидиву | Загальна кількість | Відсоток рецидиву | Загальна кількість | Відсоток Рецидиву |
| 35 | (16) 45,71 | 26 | (9) 34,6* | 33 | (13) 39,4* |

Примітка. * - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи «Хірургічне лікування».

Частота випадків рецидиву поверхневого раку сечового міхура через 1 рік у пацієнтів, яким проводили оперативне втручання без подальшої фармакотерапії, становило 45,71%. Застосування комбінованого лікування із залученням хіміотерапевтичних засобів та системним (в/в) введенням доксорубіцину вірогідно зменшувало кількість рецидивів (34,6 %). Одноразове локальне (внутрішньоміхурове) введення представника групи антрациклінів в комплексній хіміотерапії також зменшувало частоту рецидивування, а різниця із групою «хірургічне лікування» була статистично значущою і становила 13,8%. Різниця між групами з різним введенням доксорубіцину була незначною, не сягала статистично вірогідних значень.

Таким чином, за ефективністю результатів лікування, комбінована терапія РСМ є більш доцільною, аніж лише хірургічне видалення пухлини (ТУР). Поліхіміотерапія із включенням доксорубіцину за його в/в та внутрішньоміхурового введення суттєво зменшує кількість рецидивів через 1 рік після операції. Статистично вірогідної різниці в кількості рецидивів при різних способах введення доксорубіцину не було зафіксовано.

Однак не менш важливим для ефективного лікування хворих з онкопатологією є безпека лікування. Використання високоефективної поліхіміотерапії нерідко супроводжується виникненням цілої низки побічних ефектів, що обмежують тривалість хіміотерапії, нерідко вимагають її відміни, або в кращому разі – високовартісної терапії «супроводу». За умови використання доксорубіцину головним побічним ефектом є розвиток порушення серцево-судинної системи (комплексу змін, які отримали назву - доксорубіцинова кардіоміопатія). Одним із шляхів подолання цих ускладнень є розробка більш безпечних шляхів введення препарату, наприклад, внутрішньоміхурово.

3.3 Оцінка стану серцево-судинної системи у пацієнтів досліджуваних груп за даними скарг та інструментальних методів дослідження на основі ретроспективного аналізу карт обстеження

Усі пацієнти, які були включені в клінічне дослідження, проходили обов'язкове обстеження, що включало в себе аналіз даних анамнезу, а також проходили інструментальне та лабораторне обстеження. Надалі нами проведений аналіз маніфестації скарг з боку серцево-судинної системи, проведений поглиблений аналіз електрофізіологічних та УЗД параметрів серця. Окрім того, проведений аналіз біохімічних маркерів деструкції міокарда аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та креатинфосфокінази (КФК). Відомо, що антрациклінова кардіотоксичність може проявлятися у вигляді синусової тахікардії, передсердної екстрасистоїї та

рядом ЕКГ ознак у вигляді подовження інтервалів PQ та QT, а на пізніх етапах зменшення амплітуди зубця R. Тому надалі нами були оцінені саме ці показники.

Збір анамнезу проводився за схемою опитувальника, що був розроблений згідно з вимогами клінічної задачі, та включав в себе ряд питань стосовно основних скарг з боку серцево-судинної системи та їх деталізацію (див. Розділ 2). Перед цим пацієнти обов'язково підписували інформаційну згоду на обробку персональних даних. Аналіз карт обстеження показав, що пацієнти з групи, де проводилось лікування доксорубіцином внутрішньовенно, іноді відмічали дискомфорт в області серця та біль, а також іноді прискорений ритм серця. Загалом після першого місяця лікування скарги з боку серцево-судинної системи відмічали 17,1% опитуваних з групи системного застосування доксорубіцину, а після трьох місяців лікування відсоток пацієнтів, які скаржились на дискомфорт та біль в ділянці серця збільшився до 23,8%. Встановлено, що пацієнти в групі з системним введенням, значно частіше (на 12,53 %) відмічали скарги з боку серцево-судинної системи, ніж пацієнти, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово. Та при зростанні терміну, а отже, і кратності прийому доксорубіцину внутрішньовенно, частота появи скарг з боку серцево-судинної системи прогресивно збільшувалась та становила 20,22% через три місяці та 26,04% через пів року.

В основному скарги розподілялись за декількома варіантами - це, дискомфорт та/або біль в області серця, тахікардія або брадикардія, задишка при фізичному навантаженні та набряки нижніх кінцівок. Виявлено, що у структурі скарг пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньовенно протягом 1 та 3 місяців, переважали біль та/або дискомфорт в області серця, а наприкінці терміну лікування до вищезгаданих скарг додавались набряки, що може бути ознаками розвитку антраглікозидової кардіопатії (табл. 3.5).

Проведені нами дослідження продемонстрували, що у пацієнтів першої групи, які не отримували доксорубіцин, не було виявлено жодних анамнестичних, лабораторних або інструментальних даних, які б свідчили про порушення роботи серцево-судинної.

**Частота появи скарг з боку серцево-судинної системи у пацієнтів
досліджуваних груп впродовж 6 місяців**

| | 1-ий місяць | 3-ій місяць | 6-ий місяць |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Контроль (n=35) | 0 пацієнтів | 0 пацієнтів | 0 пацієнтів |
| Системне введення доксорубіцину (n=26) | 4 пацієнта (15,38 %) | 6 пацієнтів (23,07 %) | 9* пацієнтів (34,61%) |
| Внутрішньоміхурове введення доксорубіцину (n=33) | 1 пацієнт 2,85 % | 1 пацієнт 2,85 % | 3 пацієнта 8,57 % |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системну та локальну хіміотерапію доксорубіцином.

При проведенні ЕКГ звертали увагу на найбільш розповсюджені ознаки, які описують в літературі: фібриляція передсердь, блокада лівої ніжки пучка Гіса, патологічні зубці Q, зміни сегменту ST та зубця T, вольтажні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Дані ЕКГ в досліджуваних груп наведені у таблиці 3.6.

Дані таблиці 3.6 свідчать, що у пацієнтів першої групи контролю визначалися фізіологічні показники ЕКГ як на початку, так і наприкінці лікування. Середній показник частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів контрольної групи зріс всього лиш на 5,16%. Не виявлено суттєвих змін інтервалів R-R, S-T, QT. Тривалість комплексу QRS відповідала нормі для пацієнтів даної вікової групи.

Натомість, аналіз ЕКГ в групі пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньовенно, показав зміни на ЕКГ, характерні антрагікозидній інтоксикації: На початку лікування ЧСС у даній групі пацієнтів відповідала нормі, однак вже на другому тижні (після першого курсу внутрішньовенної хіміотерапії) середній показник ЧСС зріс на 10,03% та наприкінці курсу лікування достовірно відрізнявся від показника ЧСС в групі контролю. Звертає на себе увагу той факт, що тривалість комплексу QRS у пацієнтів після

п'ятиразового курсу хіміотерапії збільшилась на 17,6%. Інших достовірних змін на ЕКГ пацієнтів, які отримували даний вид лікування, не було виявлено.

Таблиця 3.6

Динаміка змін параметрів ЕКГ у пацієнтів з різним типом лікування раку сечового міхура ($M \pm m$)

| Терміни дослідження | Показники ЕКГ | | | | | |
|--|----------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
| | ЧСС, уд/хв | P, с | R-R, с | S-T, с | QRS, с | QT, с |
| Перша група (Група контролю) (n = 35) | | | | | | |
| На початку лікування | 71.74 ± 9.262 | 0.111 ± 0,119 | 0.845± 0.108 | 0.149± 0.144 | 0.106± 0.013 | 0.392± 0.025 |
| Наприкінці лікування | 75,4571± 10.96 | 0,097± 0.017 | 0.807± 0.115 | 0.120± 0.025 | 0.106± 0.012 | 0.386± 0.029 |
| Друга група – Системне введення доксорубіцину (n = 26) | | | | | | |
| 1 курс | 68.19± 7.082 | 0.099± 0.102 | 0.774± 0.218 | 0.123± 0.027 | 0.102± 0.011 | 0.386± 0.031 |
| 2 курс | 75,03± 9.848 | 0.096± 0.015 | 0.780± 0.122 | 0.109± 0.025 | 0.104± 0,012 | 0.372± 0.026 |
| 3 курс | 76,92± 10.47 | 0.0971± 0.017 | 0.754± 0.161 | 0.118± 0.025 | 0.106± 0.014 | 0.385± 0.020 |
| 4 курс | 77,46± 11.02 | 0,101± 0.017 | 0,744± 0.204 | 0,119± 0.022 | 0,111± 0.020 | 0,391± 0.019 |
| 5 курс | *85.84± 12.63 | 0,102± 0.022 | 0,746± 0.216 | 0,118± 0.028 | *0,1667± 0.027 | 0,392± 0.029 |
| Третя група – Внутрішньоміхурове введення (n = 33) | | | | | | |
| На початку лікування | 74.84± 14.19 | 0.090± 0.027 | 0.660± 0.080 | 0.096± 0,020 | 0.091± 0,008 | 0.392± 0,040 |

Примітки: 1. * - p <0,05 відносно групи контролю; 2. # - p <0,05 між групами тварин, які отримують системну та локальну хіміотерапію доксорубіцином.

У той же час при обстеженні пацієнтів, які лікувались доксорубіцином внутрішньоміхурово, патологічних змін на ЕКГ не виявлялось ні на початку ні

наприкінці лікування.

Як відомо з клінічної практики, зазвичай даних анамнезу і ЕКГ не завжди достатньо для уточнення діагнозу кардіопатії та навіть для адекватної оцінки кардіотоксичного впливу лікарських засобів. Ключовим методом у постановці діагнозу доксорубіцинової кардіопатії є ультразвукове обстеження пацієнтів. Зміни, які можуть бути у таких пацієнтів, виявляються у вигляді дилатація порожнин лівих відділів серця на фоні незміненої товщини та дифузного гіпокінезу стінок лівого шлуночка, також нерідко знижується фракція викиду.

Результати проведеного ультразвукового обстеження серця пацієнтів досліджуваних груп представлено в таблиці 3.7.

Дані представлені в таблиці переконливо свідчать про зміни в середніх величинах основних параметрів ультразвукового дослідження в групі пацієнтів, які лікувались доксорубіцином внутрішньовенно. Таким чином, середній показник КДО (кінцевий діастолічний об'єм) в групі пацієнтів, які отримували доксорубіцин, системно зріс на 32,47% по відношенню до вихідних значень в даній групі та статистично достовірно відрізнявся від аналогічного показника групи контролю, різниця становила 42,15%.

Кінцевий систолічний об'єм (КСО) наприкінці лікування зріс більше, ніж у 2 рази, натомість у пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, цей показник вірогідно не змінився. Кінцевий діастолічний розмір (КДР) також збільшився у пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньовенно, в середньому на 23,6%, а КСР збільшився на 17,46. У пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, елевації даних показників не реєструвалося.

При оцінці товщини задньої стінки та міжшлуночкової в досліджуваних групах виявлено, що середній показник товщини задньої стінки майже не змінився від початку лікування доксорубіцином ні в групі з системним введенням, ні в групі з локальним застосуванням.

Показники УЗД обстеження пацієнтів різних груп

| Показник | Група контролю (n=35) | Група пацієнтів що отримувала доксорубіцин внутрішньовенно (n=26) | | Група пацієнтів, що отримувала доксорубіцин внутрішньоміхурово (n=33) | |
|---|-----------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|
| | | На початку лікування | Через 6 тижнів лікування | На початку лікування | Через 6 тижнів лікування |
| КДО (мл) | 119,27± 8,66 | 118,59± 9,35 | 135,51± 11,72* | 119,1± 7,56 | 122,97± 7,83 |
| КСО (мл) | 43,25± 4,76 | 42,22± 4,67 | 51,59± 6,05*# | 42,81± 4,48 | 45,21± 4,87 |
| КДР (мм) | 47,75± 4,19 | 46,52± 5,04 | 57,05± 6,11*# | 47,32± 4,54 | 49,55± 4,75 |
| КСР (мм) | 32,62± 2,92 | 32,23± 3,27 | 37,86± 3,58 | 32,53± 3,06 | 34,07± 3,26 |
| Товщина задньої стінки (мм) | 10,26± 1,23 | 10,11± 1,09 | 11,52± 1,31 | 10,12± 1,14 | 10,71± 1,24 |
| Товщина міжшлуночкової перегородки (мм) | 4,43± 0,6 | 4,36± 0,58 | 6,48± 1,06*# | 4,41± 0,6 | 4,71± 0,64 |
| ФВ (%) | 65,4± 4,67 | 65,06± 4,04 | 55,3± 4,15 | 65,23± 4,67 | 63,06± 4,44 |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системну та локальну хіміотерапію доксорубіцином.

Товщина міжшлуночкової перетенки не відрізнялася у пацієнтів різних груп, які отримували доксорубіцин. Однак середній показник фракції викиду (ФВ) у пацієнтів, які отримували системно доксорубіцин статистично ($p < 0.001$) зменшився на 17,64% порівняно до контролю та такого показника на початку

лікування. Натомість у пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, ФВ не змінювалась ні до ні після лікування та майже не відрізнялась від контрольної групи пацієнтів, які не отримували доксорубіцин.

3.4 Особливості біохімічних маркерів ранньої та віддаленої деструкції міокарда за умов системного та позасистемного застосування доксорубіцину на основі ретроспективного аналізу карт обстеження пацієнтів з діагнозом рак сечового міхура

Паралельно з інструментальним дослідженням проводились біохімічні дослідження, які включали визначення активності ферментів АЛТ, АСТ та КФК. Динаміка змін біохімічних маркерів деструкції міокарда в досліджуваних групах пацієнтів з різними методами лікування наведена на рисунках 3.6-3.8.

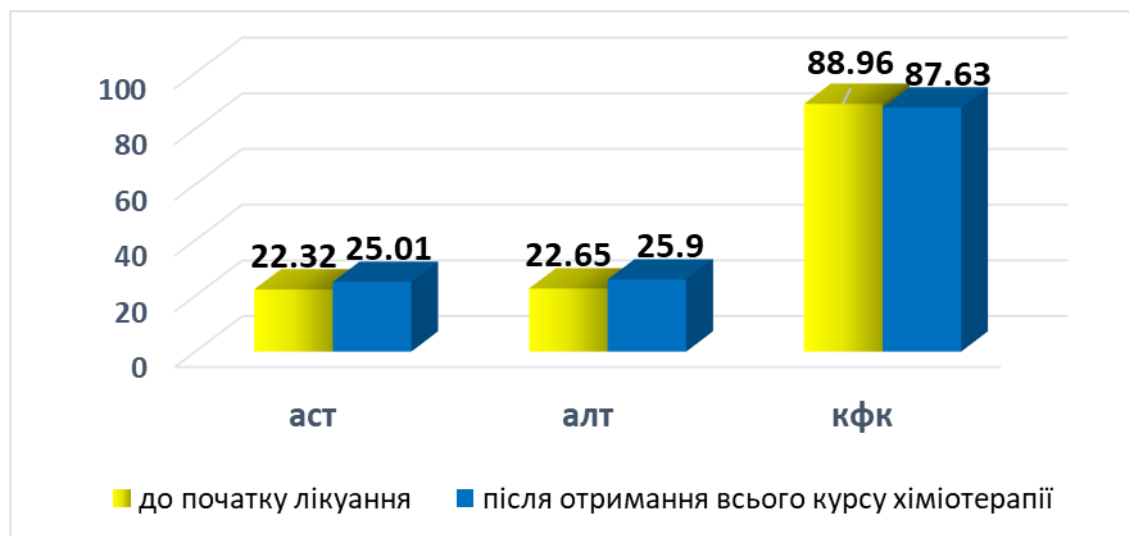


Рис. 3.6. Динаміка біохімічних показників деструкції міокарда у пацієнтів, які не отримували доксорубіцин група «хірургічне лікування»; * - статистично достовірна відмінність відносно групи контролю ($p < 0,05$).

При визначенні біохімічних маркерів деструкції міокарда виявлено зміни в показниках амінотрансфераз крові - зростання показників активності АсТ була виявлена у 43,7% пацієнтів, які отримували лікування доксорубіцином внутрішньовенно.

Середні рівні АсТ у таких пацієнтів склали 52,82 Од./л, що в 3,3 рази

перевищує показники до початку лікування. Схожа тенденція була відмічена при аналізі активності аланінамінотрансферази (АлТ). Так, рівень АлТ після курсу внутрішньовенного введення доксорубіцину зріс в 4,7 разів та становив 71,86 Од./л проти 15,26 Од./л до початку лікування.

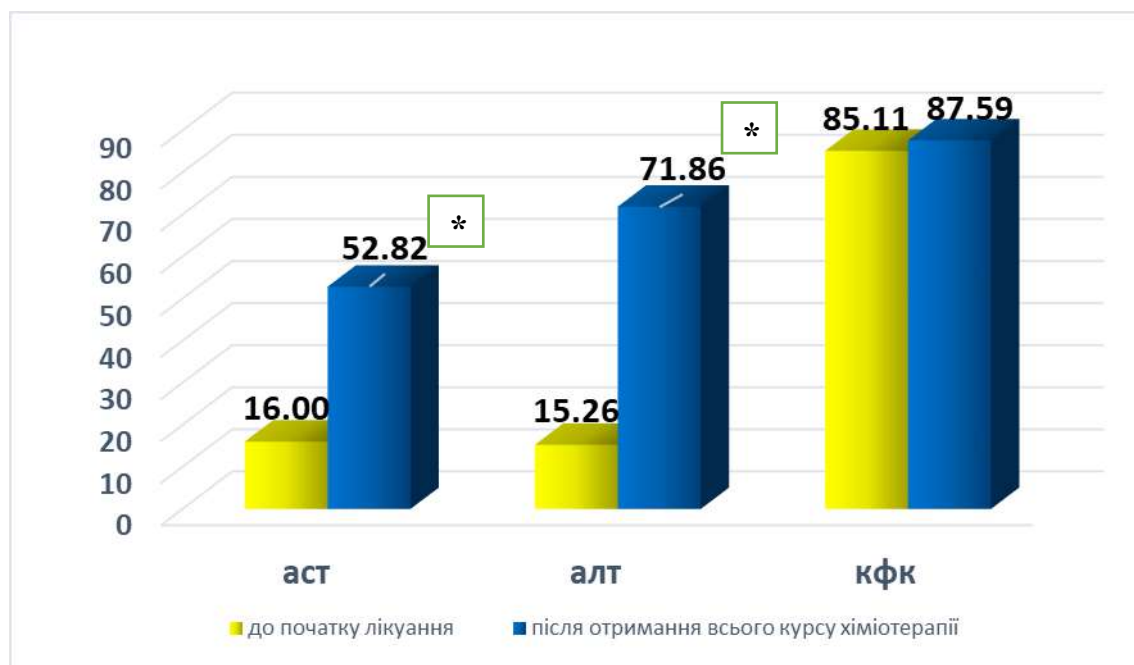


Рис. 3.7. Динаміка біохімічних показників деструкції міокарда у пацієнтів, яким призначали внутрішньовенне введення доксорубіцину; * - статистично достовірна відмінність відносно групи контролю ($p < 0,05$).



Рис. 3.8. Динаміка біохімічних показників деструкції міокарда у пацієнтів, яким призначали внутрішньоміхурове введення доксорубіцину; * - статистично достовірна відмінність відносно групи контролю ($p < 0,05$).

У той же час активність креатинінфосфокінази (КФК) суттєво не відрізнялась на початку та в кінці курсу введення доксорубіцину. Зовсім іншу клінічну картину ми спостерігали при внутрішньоміхуровому введенні доксорубіцину. Показники активності АлТ, АсТ та КФК не відрізнялись до призначення хіміопрепарату і після його введення та не виходили за межі норми. При обстеженні хворих на рак сечового міхура, які лікувались тільки за допомогою оперативного втручання та не отримували доксорубіцин жодним з вищезазначених методом, активність АсТ також не виходила за межі норми та становили 22,32 та 25,1 Од/л до і після лікування відповідно, що було на 17,02% менше, ніж відповідний показник в групі хворих, які отримували доксорубіцин системно. Слід зазначити, що наприкінці лікування зазначені показники активності ферментів в контрольній групі статистично не відрізнялись. Аналогічна картина спостерігалася і при аналізі динаміки змін рівнів АлТ та КФК.

Висновки до даного розділу:

1. Захворюваність на рак сечового міхура серед мешканців Вінницької області у чоловіків в 6,9 рази переважала такий показник у жінок.
2. Встановлено, що половина пацієнтів першої групи (хірургічне лікування) мали рецидив захворювання вже через рік, а при поєднанні ТУР та поліхіміотерапії всього 34,8% пацієнти повертались з рецидивом.
3. За класифікацією ВООЗ щодо вікових груп у всіх трьох групах переважають пацієнти з вікової групи – похилого віку, середній показник по групам складав $70,05 \pm 6,88$, $58,1 \pm 12,7$ та $62,54 \pm 12,5$ роки відповідно.
4. У пацієнтів за системного введення доксорубіцину значно частіше (на 12,53 %) відмічались скарги з боку серцево-судинної системи, ніж у пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово.
5. У пацієнтів за системного застосуванням доксорубіцину виявились зміни на ЕКГ характерні для антрациклінової інтоксикації, свідченням чого є:

зростання ЧСС на другому тижні на 10,03%, збільшення тривалості комплексу QRS у пацієнтів після п'ятиразового курсу хіміотерапії на 17,6%. За внутрішньоміхурового введення доксорубіцину у пацієнтів патологічних змін на ЕКГ не виявлено ні на початку, ані наприкінці лікування.

6. Системне внутрішньовенне введення доксорубіцину пацієнтам з ПРСМ асоціювалось змінами УЗД параметрів серця: зростанням показників КДО (кінцевий діастолічний об'єм) на 32,47%, КСО (кінцевого систолічного об'єму) більше ніж у 2 рази, що супроводжувалось статистично ($p < 0.001$) вірогідним зменшенням середнього показника ФВ (фракції викиду) на 17.64% порівняно з групою контролю та з таким показником на початку лікування. Натомість у пацієнтів, які отримували доксорубіцин внутрішньоміхурово, ФВ не змінювалась ні до ні після лікування та вірогідно не відрізнялась від контрольної групи пацієнтів, які не отримували доксорубіцин.

Матеріали розділу 3 оприлюднені в наступних публікаціях:

1. Hodovan N. L. Evaluation of changes in instrumental and biochemical markers of heart diseases in patients with bladder cancer under the condition of intravenous and intravesical doxorubicin administration/ N.L.Hodovan // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2021. – №43. - С.40-44.

2. Годован Н.Л. Оцінка функціонального стану серця пацієнтів на рак сечового міхура за умови системного застосування доксорубіцину // Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (15-17 квітня 2021 року, м. Вінниця). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2021. - С. 515

РОЗДІЛ 4**БІОХІМІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ
ФУНКЦІОНУВАННЯ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА СИСТЕМНОЇ ТА
ЛОКАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ДОКСОРУБІЦИНОМ**

Доксорубіцин відноситься до групи антрациклінових антибіотиків, який широко використовуються в онкологічній практиці в якості хіміотерапевтичного засобу при лікуванні пухлин різної локалізації, у тому числі раку сечового міхура [201]. Застосування доксорубіцину супроводжено з розвитком цілого ряду небажаних ефектів, серед яких важливе місце посідає ураження серця – доксорубіцинова кардіоміопатія. Частота розвитку кардіотоксичних ускладнень за умов прийому доксорубіцину коливається від 3-48 % і чітко корелює з дозою хіміопрепарату: в дозі 400 мг / м² частота розвитку кардіоміопатії становить 3-5 %, а у дозі 700 мг / м² – 18-48 %. Важливими чинниками, які визначають частоту виникнення доксорубіцинової кардіоміопатії є наявність у кожного окремого пацієнта кардіоваскулярних факторів ризику або серцево-судинних захворювань [199; 201].

Розвиток кардіотоксичності на тлі застосування доксорубіцину за онкопатології досить часто обмежує можливості його використання ще до досягнення оптимального протипухлинного ефекту, а інколи є причиною повної відміни хіміопрепарату [199]. Тому, на даний час актуальним залишається питання оптимізації хіміотерапевтичного лікування доксорубіцином, зокрема за умов раку сечового міхура. Одним із шляхів вирішення цього питання є заміна системної хіміотерапії доксорубіцином на локальне введення препарату в сечовий міхур. У попередньому клінічному розділі показано, що одноразове локальне застосування доксорубіцину в комплексній хіміотерапії поверхневого раку сечового міхура за ефективністю (частотою рецидивів протягом одного року) співставлялось, а за кардіотоксичністю – поступалось його багаторазовому системному застосуванню. Виникає питання щодо кардіотоксичності серійного

локального введення доксорубіцину в сечовий міхур, порівняно до його багаторазового системнимного використання. Тому, метою цього розділу було оцінити біохімічні та електрофізіологічні параметри функціонування міокарду щурів за багаторазової локальної та системної хіміотерапії доксорубіцином. Задля вирішення поставленої мети ми оцінили основні патохімічні механізми пошкодження міокарда (запалення, фіброгенез, апоптоз, ендотеліальну дисфункцію, оксидативний та нітрозативний стрес) та зміни електричної активності серця (за результатами ЕКГ) у щурів на тлі серійної системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином. Детальна методика експерименту наведена в розділі 2 (دوزи, шляхи та тривалість введення доксорубіцину). Біохімічні та електрофізіологічні дослідження були проведені через тиждень після введення останньої п'ятої дози хіміопрепарату (станом на 35 добу після початку експерименту).

4.1 Вплив системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином на процеси фіброгенезу, запалення та апоптозу в міокарді щурів

Дослідження біохімічного маркера метаболізму колагену в тканинах серця, а саме вільного гідроксипроліну, показало, що у щурів на тлі системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином проходило ремоделювання сполучної тканини в серці, виразність якого залежало від шляху введення хіміопрепарату (рис. 4.1).

У щурів контрольної групи показник медіани рівня вільного гідроксипроліну в серці становив 2,84 (95% СІ 2,41 – 3,61) мкг/г тканини, а інтерквартильний інтервал – 2,70-3,31 мкг/г тканини (P₂₅-P₇₅).

За системної хіміотерапії доксорубіцином реєструвалась висока активність фіброгенезу у серці, про що доказово свідчило вірогідне зростання середньої величини вмісту вільного гідроксипроліну на 73 % (p<0,01), порівняно з відповідним показником контрольної групи. У групі тварин «СХД» показник медіани рівня вільного гідроксипроліну в серці становив 5,10 (95% СІ 4,43 – 5,99)

мкг/г тканини, а інтерквартильний інтервал – 4,58-5,52 мкг/г тканини (P₂₅-P₇₅).

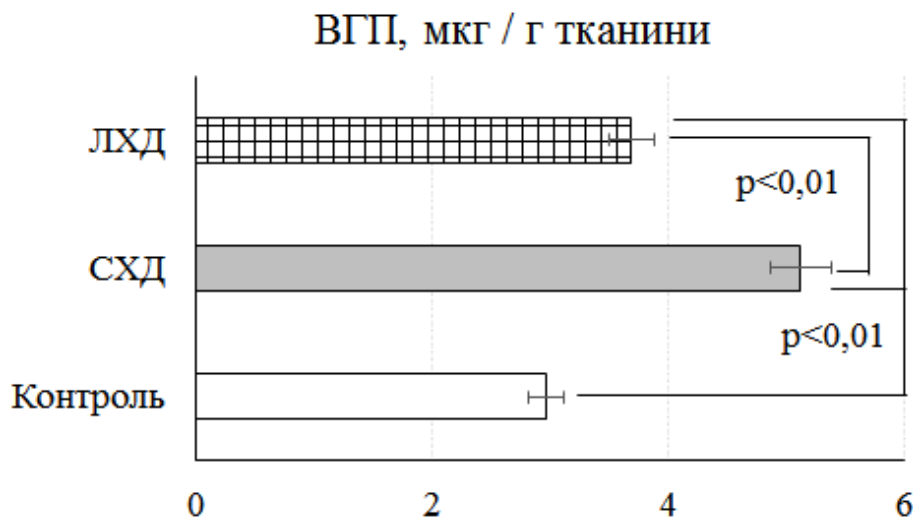


Рис. 4.1. Вміст вільного гідроксипроліну (ВГП) у міокарді щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД).

Локальна хіміотерапія доксорубіцином супроводжувалась достовірно меншою активністю фіброгенезу у серці, ніж системне введення хіміопрепарату. За цих умов збільшення середньої величини вмісту вільного гідроксипроліну в серці становило 24,7 % ($p < 0,01$), відносно показника контрольної групи. Поряд з цим рівень вільного гідроксипроліну в серці був на 27,9 % ($p < 0,01$) меншим, ніж у групі щурів яким використовували системну хіміотерапію. У групі тварин «ЛХТ» показник медіани рівня вільного гідроксипроліну становив 3,59 (95% СІ 3,11-4,38) мкг/г тканини, а інтерквартильний інтервал – 3,46-3,91 мкг/г тканини (P₂₅-P₇₅).

На основі визначення рівня каспази-3 – проапоптичного ферменту, який безпосередньо залучений до фрагментації ДНК та загибелі клітин шляхом апоптозу, була оцінена активність апоптозу клітин міокарда. Введення доксорубіцину супроводжувалось індукцією апоптозу клітин міокарда, причому виразність порушень залежала від способу введення хіміопрепарату (рис. 4.2).

У групі контролю вміст каспази-3 у міокарді коливався в межах від 0,120 до 0,275 нг/мг протеїну (95% ДІ) і в середньому становив $0,200 \pm 0,019$ нг/мг

протеїну.

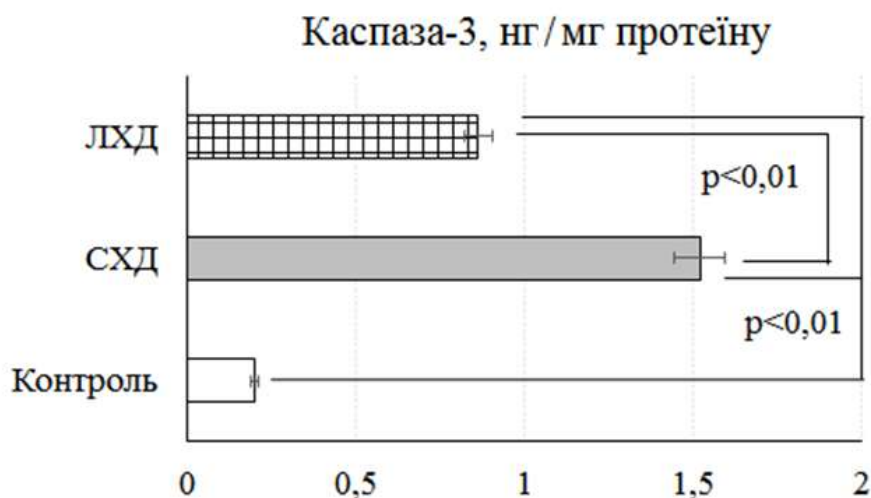


Рис. 4.2. Вміст каспази-3 в міокарді щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД).

У тварин, які отримували системну хіміотерапію доксорубіцином, відмічалось вірогідне збільшення рівня каспази-3 в міокарді в 7,6 рази ($p < 0,01$), відносно такого показника в контрольній групі тварин. За цих умов рівень каспази-3 у міокарді коливався в межах від 1,02 до 1,80 нг/мг протеїну (95% ДІ) і в середньому становив $1,52 \pm 0,10$ нг/мг протеїну.

Проведення локальної хіміотерапії доксорубіцином викликало менш виразну індукцію апоптозу клітин серця, порівняно зі системною терапією. Багаторазове локальне введення доксорубіцину приводило до статистично достовірного збільшення рівня каспази-3 у міокарді в 4,3 рази ($p < 0,01$), відносно показника в контрольній групі тварин. У тварин групи «ЛХД» вміст каспази-3 був достовірно меншим на 43,2 % ($p < 0,01$), ніж за системної терапії. За цих умов рівень каспази-3 в міокарді коливався в межах від 0,685 до 1,05 нг/мг протеїну (95% ДІ) і в середньому становив $0,864 \pm 0,043$ нг/мг протеїну.

Оцінку активності локального запалення в серці проводили шляхом визначення кардіального рівня прозапального цитокіну TNF- α . З'ясувалось, що серійне системне та локальне введення доксорубіцину супроводжувалось розвитком запального процесу в міокарді, активність якого залежало від

обраного способу терапії (рис. 4.3).

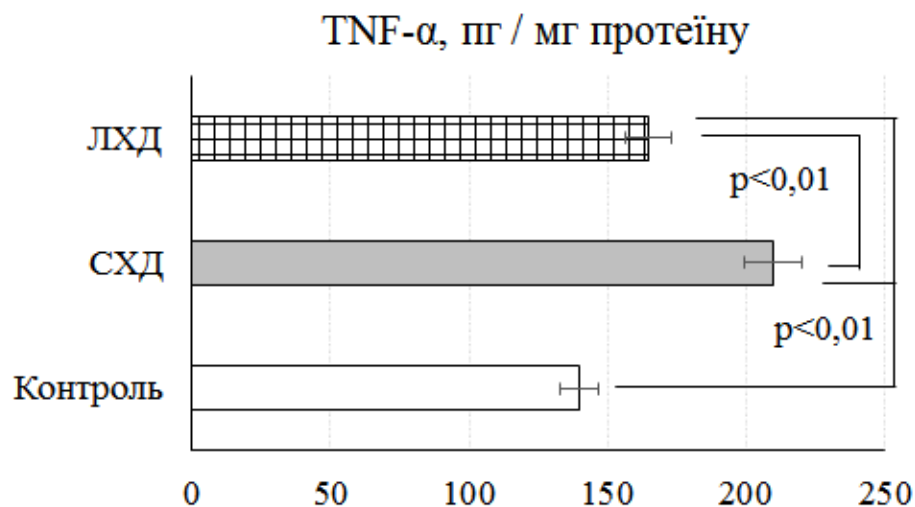


Рис. 4.3. Вміст фактору некрозу пухлин - альфа (TNF- α) у міокарді щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД).

Показано, що в контрольній групі щурів рівень TNF- α змінювався у діапазоні 113-166 пг/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 130-152 пг/мг протеїну (P_{25} - P_{75}), а середній показник становив $140 \pm 6,03$ пг/мг протеїну.

Серійне системне введення доксорубіцину супроводжувалось виразною індукцією запальної реакції в міокарді, доказом чого було збільшення вмісту TNF- α на 50% ($p < 0,01$), порівняно з відповідним середнім показником групи контролю. За цих умов вміст TNF- α змінювався у діапазоні 181 – 242 пг/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 192-230 пг/мг протеїну (P_{25} - P_{75}), а середній показник становив $210 \pm 7,45$ пг/мг протеїну.

За багаторазового локального застосування доксорубіцину активність локального запалення в міокарді була вірогідно меншою, ніж за системного використання хіміопрепарату. Так, приріст кардіального рівня TNF- α відносно контролю становив 17,9 % ($p < 0,01$). Поряд з цим вміст TNF- α в міокарді на 21,4 % ($p < 0,01$) поступався такому у тварин, яким проводили системну хіміотерапію. За результатами статистичного аналізу в групі тварин «ЛХД» рівень TNF- α

змінювався у діапазоні 135-186 пг/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 156-182 пг/мг протеїну (P_{25} - P_{75}), а середній показник становив $165 \pm 6,43$ пг/мг протеїну.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що введення доксорубіцину супроводжувалось розвитком фіброгенезу, запаленням та активацією апоптозу в міокарді, причому за системного його застосування виразність вказаних патобіохімічних порушень достовірно перевищувала таку при локальному його використанні.

4.2 Вплив системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином на біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції, нітрозативного та оксидативного стресу в міокарді щурів

Результатами оцінки функціонального стану ендотелію, який визначали за активністю ендотеліальної ізоформи NO-синтази в міокарді щурів дослідних груп, показано, що застосовані види хіміотерапії доксорубіцином статистично достовірно відрізнялись між собою за ступенем розвитку ендотеліальної дисфункції (рис 4.4).

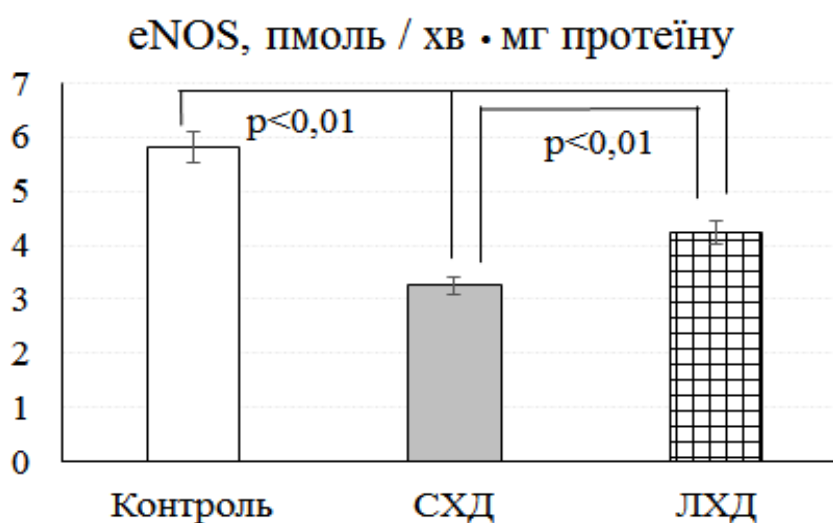


Рис. 4.4. Активність ендотеліальної ізоформи NO-синтази (eNOS) в міокарді щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД).

Виявилось, що в контрольній групі тварин показник медіани активності ендотеліальної ізоформи NO-синтази в серці становив 5,83 (95% СІ 4,26 – 7,37) пмоль/хв·мг протеїну, а інтерквартильний інтервал знаходився в діапазоні 4,98-6,53 пмоль/хв·мг протеїну (P₂₅-P₇₅).

Курсове введення доксорубіцину інтраперитонеально викликало виразні порушення ендотеліальної функції, про що доказово свідчило статистично достовірне зниження середньої величини активності ендотеліальної ізоформи NO-синтази в серці на 44,2 % (p<0,01), порівняно з відповідним показником контрольної групи. Виявилось, що у групі тварин «СХД» показник медіани активності ендотеліальної ізоформи NO-синтази в серці становив 3,26 (95% СІ 2,29-4,34) пмоль/хв·мг протеїну, а інтерквартильний інтервал перебував в межах від 2,83 до 3,52 пмоль/хв·мг протеїну (P₂₅-P₇₅).

За внутрішньоміхурового курсового введення доксорубіцину виразність ендотеліальної дисфункції була вірогідно меншою, ніж за системного його застосування. У групі тварин «ЛХД» зменшення середньої величини активності ендотеліальної ізоформи NO-синтази в серці становило 27 % (p<0,01), відносно показника контрольної групи.

Поряд з цим, активність ендотеліальної ізоформи NO-синтази в серці була на 30,8 % (p<0,01) більшою, ніж у групі щурів, яким використовували системну хіміотерапію. Статистичний аналіз виявив, що за локальної хіміотерапії показник медіани активності ендотеліальної ізоформи NO-синтази в серці становив 4,04 (95% СІ 3,08 – 5,67) пмоль/хв·мг протеїну, а інтерквартильний інтервал – 3,83-4,77 пмоль/хв·мг протеїну (P₂₅-P₇₅).

Визначення інтенсивності нітрозативного стресу проводили на основі аналізу активності індукцибельної ізоформи NO-синтази в міокарді щурів дослідних груп (рис 4.5).

У тварин контрольної групи активність індукцибельної ізоформи NO-синтази в міокарді коливалась в межах від 1,08 до 2,24 пмоль/хв·мг протеїну (95% ДІ) і в середньому становила 1,65±0,14 пмоль/хв·мг протеїну.

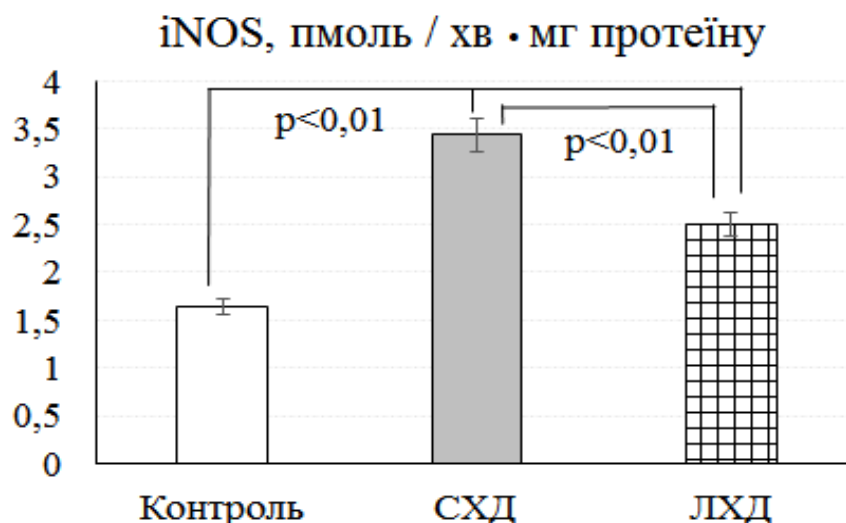


Рис. 4.5. Активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази (iNOS) в міокарді щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД).

За системної хіміотерапії доксорубіцином відмічалось вірогідне збільшення активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази в міокарді в 2,1 рази ($p < 0,01$), відносно такого показника в контрольній групі тварин. За цих умов активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази в міокарді коливалась в межах від 2,16 до 4,60 пмоль/хв·мг протеїну (95% ДІ) і в середньому становила $3,44 \pm 0,30$ пмоль/хв·мг протеїну.

Проведення локальної хіміотерапії доксорубіцином викликало менш виразну індукцію нітрозативного стресу в міокарді, порівняно зі системною терапією. Так, серійне локальне введення доксорубіцину приводило до статистично достовірного збільшення активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази в міокарді на 51,5% ($p < 0,01$), відносно показника в контрольній групі щурів. Поряд з цим активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази в міокарді була достовірно меншою на 27,3 % ($p < 0,01$), ніж за системної терапії. За цих умов активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази в міокарді коливалась в межах від 1,70 до 3,31 пмоль / хв·мг протеїну (95% ДІ) і в середньому становила $2,50 \pm 0,19$ пмоль / хв·мг протеїну.

Дослідження активності вільнорадикального окиснення ліпідів в міокарді

за рівнем малонового діальдегіду показало, що серійне системне та внутрішньоміхурове введення доксорубіцину викликало різний ступінь активації процесів пероксидації ліпідів, що залежало від обраного виду хіміотерапії (рис 4.6).

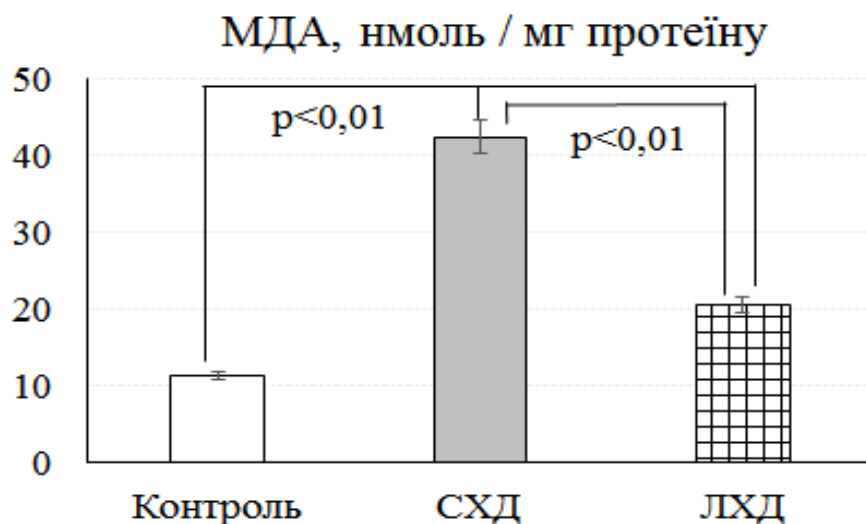


Рис. 4.6. Вміст малонового діальдегіду (МДА) в міокарді шурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД).

З'ясовано, що в контрольній групі шурів рівень МДА змінювався у діапазоні 9,58-13,1 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 10,4-11,8 нмоль/мг протеїну (P_{25} - P_{75}), а середній показник становив $11,3 \pm 0,40$ нмоль/мг протеїну.

Серійне системне введення доксорубіцину супроводжувалось гіперактивацією ліпопероксидації в міокарді, доказом чого було збільшення середнього показника вмісту МДА в 3,75 рази ($p < 0,01$), порівняно з групою контролю. За цих умов рівень МДА змінювався у діапазоні 36,0-47,4 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал показників знаходився у межах 39,1 – 46,4 нмоль/мг протеїну (P_{25} - P_{75}), а середній показник по групі становив $42,4 \pm 1,41$ нмоль/мг протеїну.

За багаторазового локального застосування доксорубіцину активність вільнорадикального окиснення ліпідів в міокарді була вірогідно меншою, ніж за

системного використання хіміопрепарату. Так, приріст кардіального рівня МДА відносно контролю становив 80,5 % ($p < 0,01$). Поряд з цим рівень МДА в міокарді на 51,9 % ($p < 0,01$) поступався такому у тварин, яким проводили системну хіміотерапію. За результатами статистичного аналізу в групі тварин «ЛХД» рівень МДА змінювався у діапазоні 18,1-22,8 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 19,2-21,4 нг/мг протеїну (P_{25} - P_{75}), а середній показник по групі становив $20,4 \pm 0,53$ нмоль/мг протеїну.

Також нами досліджено активність процесів окисної модифікації білків за рівнем карбонільних груп протеїнів у міокарді щурів дослідних груп. Виявилось, що ступінь активації процесів пероксидації білків у міокарді має чітку залежність від способу введення хіміопрепарату (рис. 4.7).

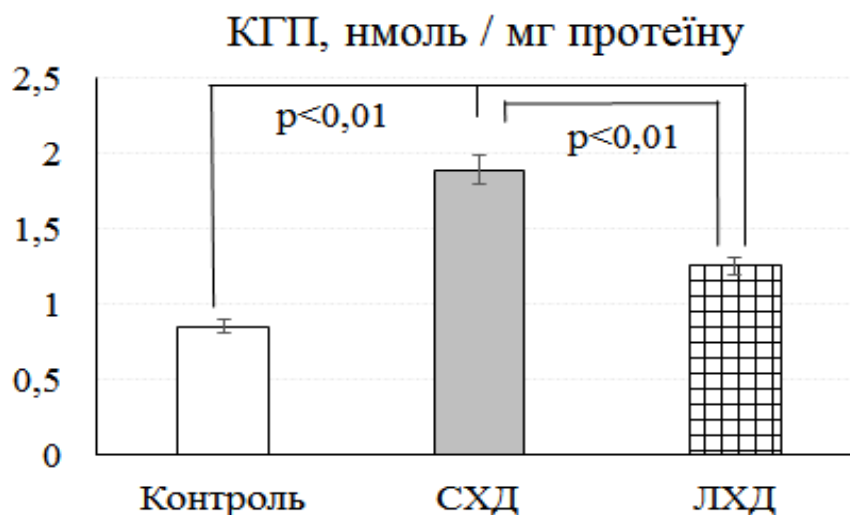


Рис. 4.7. Вміст карбонільних груп протеїнів (КГП) в міокарді щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД).

Встановлено, що в контрольній групі тварин рівень КГП коливався в діапазоні 0,739-0,972 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився в межах 0,784-0,927 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), медіана становила 0,827 нмоль / мг протеїну, а середній показник дорівнював $0,850 \pm 0,028$ нмоль/мг протеїну.

Системне введення доксорубіцину викликає інтенсифікацію

вільнорадикального окиснення протеїнів у міокарді, що підтверджується вірогідним зростанням КГП в 2,2 рази ($p < 0,01$), порівняно з групою контролю. У групі тварин «СХД» кардіальний рівень КГП коливався в діапазоні 1,28-2,51 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився в межах 1,52-2,29 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), медіана становила 1,88 нмоль/мг протеїну, а середній показник дорівнював $1,89 \pm 0,15$ нмоль/мг протеїну.

Внутрішньоміхурове застосування хіміопрепарату спричиняє достовірно меншу активацію окисної деградації протеїнів, ніж його системне використання. Виявилось, що приріст кардіального рівня КГП відносно контролю становив 47% ($p < 0,01$). Поряд з цим рівень КГП в міокарді на 33,9 % ($p < 0,01$) поступався такому у тварин, яким проводили системну хімотерапію. За результатами статистичного аналізу в групі тварин «ЛХД» кардіальний рівень КГП коливався в діапазоні 0,91-1,69 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився в межах 0,95-1,54 нмоль/мг протеїну (P_5 - P_{95}), медіана становила 1,17 нмоль/мг протеїну, а середній показник дорівнював $1,25 \pm 0,10$ нмоль/мг протеїну.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що системне та локальне введення доксорубіцину супроводжувалось розвитком ендотеліальної дисфункції, активацією нітрозативного та оксидативного стресу в міокарді. Масштабність вказаних патофізіологічних та молекулярних пертурбацій була достовірно більшою за системного введення доксорубіцину, ніж за внутрішньоміхурового використання хіміопрепарату.

4.3 Біохімічні параметри цитолізу кардіоміоцитів за системної та локальної хімотерапії доксорубіцином

В цьому підрозділі нами оцінено активність процесів кардіоміоцитолізу за сироватковою активністю маркерних ферментів пошкодження мембран клітин міокарду, а саме КФК, ЛДГ та АСТ.

З'ясувалось, що системна та локальна терапія доксорубіцином вірогідно відрізняються за впливом на активність ферменту КФК в сироватці крові щурів

(рис. 4.8).

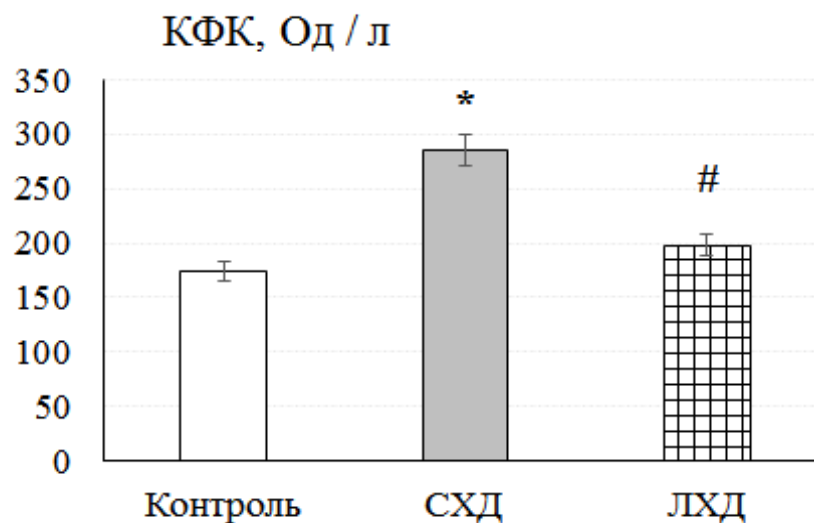


Рис. 4.8. Активність креатинфосфокінази (КФК) в сироватці крові щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД); * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; # - $p < 0,05$ між групами СХД та ЛХД.

Встановлено, що в контрольній групі щурів активність КФК у сироватці крові змінювалась у діапазоні 129-218 Од/л (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 151-199 Од/л (P_{25} - P_{75}), а середній показник становив $174 \pm 10,4$ Од/л.

Серійне системне введення доксорубіцину супроводжувалось вірогідним збільшення сироваткової активності КФК на 63,6 % ($p < 0,01$), порівняно з групою контролю. За цих умов сироваткова активність КФК змінювалась у діапазоні 243-336 Од/л (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 267-295 Од/л (P_{25} - P_{75}), а середній показник становив $285 \pm 10,2$ Од/л.

За багаторазового локального застосування доксорубіцину зростання активності КФК в сироватці крові було вірогідно меншим, ніж за системного використання хіміопрепарату. Так, приріст сироваткової активності КФК відносно контролю становив 13,4 % і не досягав статистичної достовірності ($p > 0,05$). Поряд з цим сироваткова активність КФК була вірогідно меншою на 30,7 % ($p < 0,01$), порівняно з такою у тварин, яким проводили системну

хіміотерапію. За результатами статистичного аналізу в групі тварин «ЛХД» сироваткова активність КФК змінювалась у діапазоні 18,1-22,8 Од/л (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився у межах 171-223 Од/л (P_{25} - P_{75}), а середній показник по групі становив $198 \pm 10,5$ Од/л.

Серійне введення доксорубіцину системно та внутрішньоміхурово відрізняються за впливом на активність ЛДГ в сироватці крові щурів (рис. 4.9).

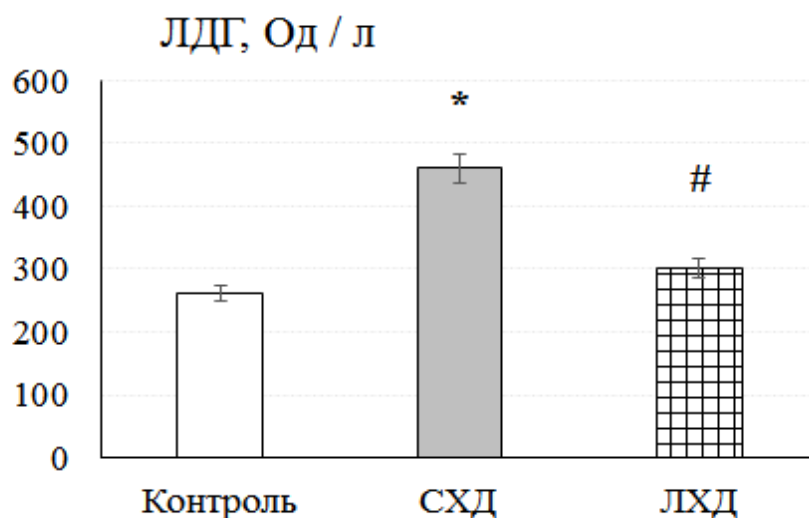


Рис. 4.9. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) в сироватці крові щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД); * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; # - $p < 0,05$ між групами СХД та ЛХД.

Встановлено, що в контрольній групі щурів показник медіани активності ЛДГ у сироватці крові становить 248 (95% СІ 167 – 356) Од/л, інтерквартильний інтервал знаходився у межах 204-334 Од/л (P_{25} - P_{75}).

Серійне системне введення доксорубіцину викликало вірогідне зростання сироваткової активності ЛДГ на 75,9 % ($p < 0,01$), порівняно з групою контролю. У групі тварин «СХД» показник медіани активності ЛДГ у сироватці крові становить 466 (95% СІ 344 – 604) Од/л, інтерквартильний інтервал знаходився у межах 357-539 Од/л (P_{25} - P_{75}).

Локальне застосування доксорубіцину також спричиняло зростання активності ЛДГ в сироватці крові, яке було вірогідно меншим, ніж за системного

використання хіміопрепарату. Встановлено, що приріст сироваткової активності ЛДГ відносно контролю становив 15,5 % і не досягав статистичної достовірності ($p > 0,05$). Поряд з цим сироваткова активність ЛДГ була меншою на 34,3 % ($p < 0,01$), порівняно з такою у тварин, яким проводили системну хіміотерапію. За результатами статистичного аналізу виявлено, що в групі тварин «ЛХД» показник медіани активності ЛДГ у сироватці крові становить 295 (95% СІ 195 – 411) Од/л, інтерквартильний інтервал знаходився у межах 260-355 Од/л (P_{25} - P_{75}).

За оцінкою активності АСТ в сироватці крові щурів дослідних груп встановлено, що доксорубіцин за різних шляхів введення у щурів по-різному впливали на сироваткову активність цього ферменту (рис. 4.10).

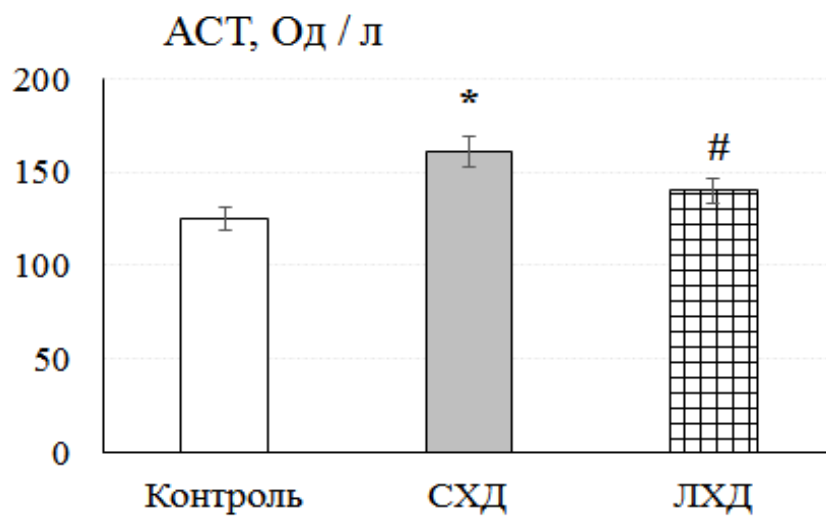


Рис. 4.10. Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) в сироватці крові щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД); * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; # - $p < 0,05$ між групами СХД та ЛХД.

Встановлено, що в контрольній групі тварин сироваткова активність АСТ коливалась в діапазоні 88,7-160 Од/л (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився в межах 106-140 Од/л (P_5 - P_{95}), медіана становила 129 Од/л, а середній показник дорівнював $125 \pm 8,17$ Од/л.

Системне введення доксорубіцину щурам спричиняє кардіоцитоліз та вихід ферменту АСТ в кров, що підтверджується вірогідним зростанням

сироваткової активності АСТ на 29,2 % ($p < 0,01$), порівняно з групою контролю. У групі тварин «СХД» сироваткова активність АСТ коливалась в діапазоні 130-223 Од/л (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився в межах 138-166 Од/л (P_5 - P_{95}), медіана становила 151 Од/л, а середній показник дорівнював $161 \pm 11,1$ Од/л.

Внутрішньоміхурове застосування хіміопрепарату не супроводжувалось достовірними змінами сироваткової активності АСТ. Виявилось, що приріст сироваткової активності АСТ відносно контролю становив 11,8 % ($p > 0,05$). Поряд з цим сироваткова активність АСТ на 13,5 % ($p > 0,05$) поступалась такій у тварин, яким проводили системну хіміотерапію. За результатами статистичного аналізу в групі тварин «ЛХД» сироваткова активність АСТ коливалась в діапазоні 103-174 Од/л (P_5 - P_{95}), інтерквартильний інтервал знаходився в межах 125-158 Од/л (P_5 - P_{95}), медіана становила 136 Од/л, а середній показник дорівнював $140 \pm 8,21$ Од/л.

Проведені дослідження показали, що серійне системне застосування доксорубіцину супроводжувалось цитолізом кардіоміоцитів, доказом чого було вірогідне зростання активності ферментів КФК, ЛДГ та АСТ в сироватці крові. Натомість за внутрішньоміхурового введення доксорубіцину не зафіксовано вірогідних ознак кардіоцитолізу (сироваткова активність ферментів КФК, ЛДГ та АСТ достовірно не відрізнялась від контролю).

4.4 Параметри ЕКГ у щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином

У цьому підрозділі досліджено вплив інтраперитонеального та внутрішньоміхурового застосування доксорубіцину на показники електричної активності міокарду за даними ЕКГ.

Спершу ми оцінили ЧСС у щурів дослідних груп (рис. 4.11). Виявилось, що в контрольній групі щурів показник медіани ЧСС становив 365 (95% СІ 279 – 457) уд / хв, а інтерквартильний інтервал – 313 – 424 уд / хв (P_{25} - P_{75}).

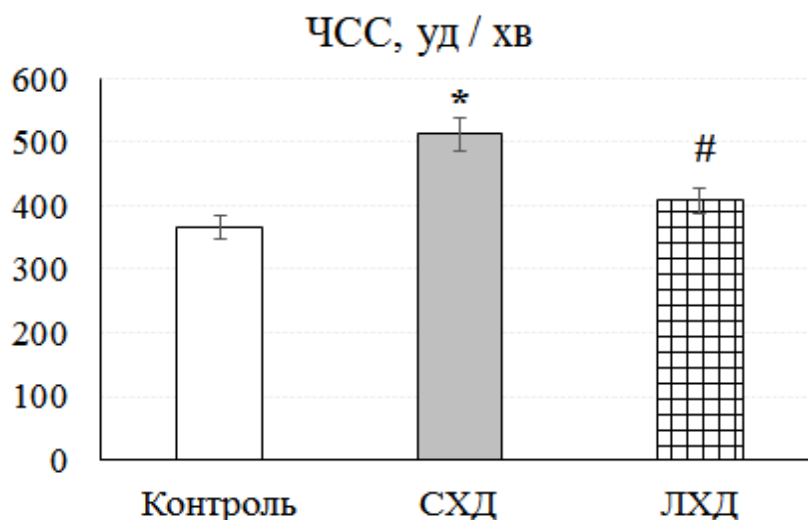


Рис. 4.11. Частота серцевих скорочень (ЧСС) у щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином (СХД; ЛХД); * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; # - $p < 0,05$ між групами СХД та ЛХД.

За системного введення доксорубіцину реєструвалось статистично вірогідне зростання ЧСС на 39,5 % ($p < 0,01$), порівняно з відповідним показником контрольної групи. У групі тварин «СХД» показник медіани ЧСС становив 514 (95% СІ 368 – 668) уд / хв, а інтерквартильний інтервал – 463-554 уд / хв (P_{25} - P_{75}).

Локальна хіміотерапія доксорубіцином не супроводжувалась достовірною зміною ЧСС, відносно показнику контрольної групи. За цих умов збільшення середньої величини ЧСС становило 11,0 % ($p > 0,05$), відносно показника контрольної групи. Поряд з цим ЧСС була на 20,4 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у групі щурів, яким використовували системну хіміотерапію. У групі тварин «ЛХД» показник медіани ЧСС становив 389 (95% СІ 322 – 525) уд / хв, а інтерквартильний інтервал – 356 – 457 уд / хв (P_{25} - P_{75}).

Встановлено, що за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином не зафіксовано вірогідних змін середніх показників амплітуди зубця Р відносно контрольних величин (табл. 4.1). Поряд з цим не зафіксовано статистично значимих змін амплітуди зубця Т, порівняно з групою контролю.

Показники амплітуди зубців на ЕКГ у щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином ($M \pm m$; $n=10$)

| Амплітуда зубців, мВ | Групи тварин | | |
|----------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Контрольна | Системна хіміотерапія доксорубіцином | Локальна хіміотерапія доксорубіцином |
| P | 0,25 ± 0,06 | 0,23 ± 0,07 | 0,22 ± 0,07 |
| R | 0,74 ± 0,06 | 0,28 ± 0,09* | 0,62 ± 0,09# |
| T | 0,56 ± 0,07 | 0,56 ± 0,06 | 0,51 ± 0,05 |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системну та локальну хіміотерапію доксорубіцином.

Застосування доксорубіцину мало різний вплив на амплітуду зубця R. Виявилось, що за системної хіміотерапії відмічалось статистично достовірне зменшення амплітуди зубця R на 62,2 % ($p < 0,05$), порівняно з контролем, що ймовірно є наслідком пошкодження або гіпертрофії міжшлуночкової перетинки. У той же час за внутрішньоміхурового введення хіміопрепарату зміни амплітуди зубця R не досягало статистичної вірогідності, порівняно з контролем.

За системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином не зареєстровано достовірних змін середніх показників ширини комплексу QRS відносно контрольних величин, що засвідчує про відсутність порушень деполяризації шлуночків (табл. 4.2).

Введення доксорубіцину інтраперитонеально та внутрішньоміхурово мало різний вплив на ширину комплексу QRST. За системного застосування доксорубіцину відмічалось статистично достовірне зростання ширини комплексу QRST на 36,1 % ($p < 0,05$), порівняно з контролем, що ймовірно є наслідком порушення реполяризації шлуночків. Натомість, за локального введення хіміопрепарату ширина комплексу QRST достовірно не відрізнялась

від контрольного значення.

Таблиця 4.2

Показники ширини комплексів на ЕКГ у щурів за системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином ($M \pm m$; $n=10$)

| Ширина комплексів, с | Групи тварин | | |
|----------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Контрольна | Системна хіміотерапія доксорубіцином | Локальна хіміотерапія доксорубіцином |
| QRS | $0,017 \pm 0,005$ | $0,019 \pm 0,003$ | $0,016 \pm 0,005$ |
| QRST | $0,083 \pm 0,01$ | $0,113 \pm 0,011^*$ | $0,096 \pm 0,013\#$ |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системну та локальну хіміотерапію доксорубіцином.

За результатами проведених біохімічних та електрофізіологічних досліджень можна зробити наступні висновки:

1. За системної хіміотерапії доксорубіцином в міокарді щурів реєструється розвиток запального процесу (вміст TNF- α зростає на 50 %, $p < 0,01$, відносно контролю), ремоделювання сполучної тканини (рівень вільного гідроксипроліну збільшується на 73 %, $p < 0,01$), ендотеліальної дисфункції (активність eNOS зменшується на 44,2 %, $p < 0,01$), а також відмічається індукція апоптозу (рівень каспази-3 зростає в 7,6 рази, $p < 0,01$), оксидативного (вміст малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів збільшується відповідно в 3,75 та 2,22 рази, $p < 0,01$) та нітрозативного стресу (активність iNOS зростає в 2,1 рази, $p < 0,01$). Натомість за локального серійного введення доксорубіцину виразність вказаних патофізіологічних та молекулярних порушень є вірогідно меншою, порівняно з системним введенням хіміопрепарату.

2. Серійне системне введення доксорубіцину супроводжується розвитком цитолізу кардіоміоцитів, про що доказово свідчить достовірне

зростання в сироватці крові активностей ферментів КФК, ЛДГ та АСТ на 29,2-75,9 % ($p < 0,05$), порівняно з контролем. Внутрішньоміхурове введення хіміопрепарату не спричиняє виразного кардіоміоцитолізу (сироваткові активності КФК, ЛДГ та АСТ вірогідно не відрізняються від контролю).

3. Використання системної хіміотерапії доксорубіцином спричиняє порушення електричної активності серця, що виявляється у вірогідному зростанні ЧСС на 39,5 % ($p < 0,05$), розширенні комплексу QRST на 36,1 % ($p < 0,05$) та зменшенні амплітуди зубця R на 62,2 % ($p < 0,05$), відносно показників контрольної групи. У той же час локальне застосування хіміопрепарату не супроводжується вірогідними змінами на ЕКГ.

РОЗДІЛ 5**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У МІОКАРДІ ЩУРІВ ЗА УМОВИ СЕРІЙНОГО СИСТЕМНОГО ТА ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДОКСОРУБЦИНУ****5.1 Стан міокарда щурів (контрольної групи) за умови системного та внутрішньоміхурового введення фізіологічного розчину**

При мікроскопічному дослідженні міокард тварин групи контролю мав характерну будову серцевої м'язової тканини, без патологічних змін. Функціональні (типові) елементи міокарду були представлені цілісними м'язовими волокнами з кардіоміоцитів, які в усіх полях зору рівномірно профарбовувались фоновими барвниками (гематоксиліном та еозином), у периферичних їх відділах чітко визначалася поперечна посмугованість, поздовжня була менш виразною, а місцями і зовсім не простежувалась. Між кардіоміоцитами візуалізувалися вставні диски, бічні анастомози. Діаметр кардіоміоцитів в середньому складав $11,30 \pm 0,10$ мкм. У центральних відділах кожного кардіоміоциту розташовувалося по одному-два ядра округло-овальної форми, з рівномірно розподіленим хроматином. Поперечний діаметр ядра в середньому дорівнював $3,50 \pm 0,19$ мкм. Стромальний компонент міокарду був представлений пухкою неоформленою фіброзною тканиною з судинними та нервовими елементами, без запальної клітинної інфільтрації. У судинах гемомікроциркуляції відмічалось відносно рівномірне, помірне кровонаповнення, з незначним венулярно-капілярним переважанням. Ендотелій судин мав сплющене ядро, практично непомітний, вузький обідок цитоплазми (рис. 5.1). Ширина зони ендомізію в середньому складала $5,40 \pm 0,09$ мкм, перимізію – $28,90 \pm 0,22$ мкм.

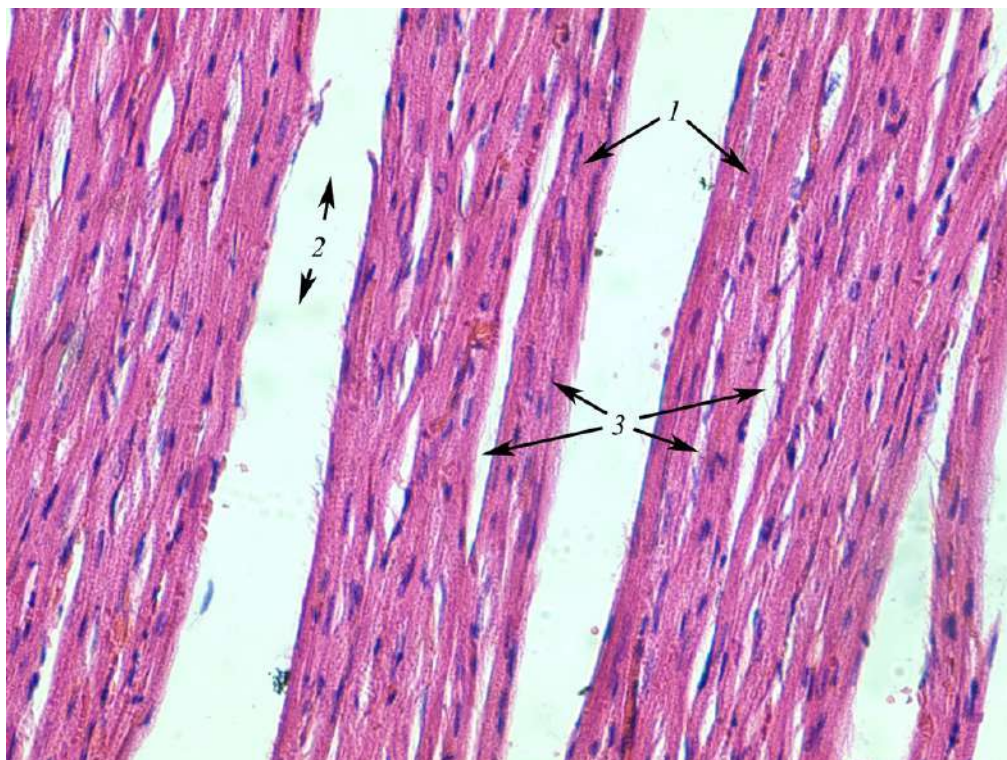


Рис. 5.1. Міокард щура контрольної групи. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 200$. 1 – кардіоміоцити з виразною поперечною посмугованістю; 2 – перимізій; 3 – ендомізій.

5.2 Структурні зміни міокарда щурів за умови системної серійної хіміотерапії доксорубіцином

На 7 добу експерименту у групі тварин, яким проводилась введення доксорубіцину системно, відмічались виражені зміни дисциркуляторного характеру у вигляді значного рівномірного розширення зони пери- та ендомізю ($33,40 \pm 0,10$ мкм та $16,33 \pm 0,33$ мкм, відповідно), що свідчить про інтерстиціальний набряк міокарда. У судинах гемомікроциркуляції (в основному у венулах та капілярах) спостерігали ознаки гіперемії – розширений просвіт судин із незміненою стінкою був виповнений вільно розташованими серед плазми еритроцитами, а виявлено явище також стазу, ендотелій судин набряклий, розширений просвіт самих судин був виповнений деформованими еритроцитами та невеликою кількістю плазми, розподіленої переважно по периферії судини. Крім того, у частині венул спостерігався сладж-феномен (рис. 5.2).

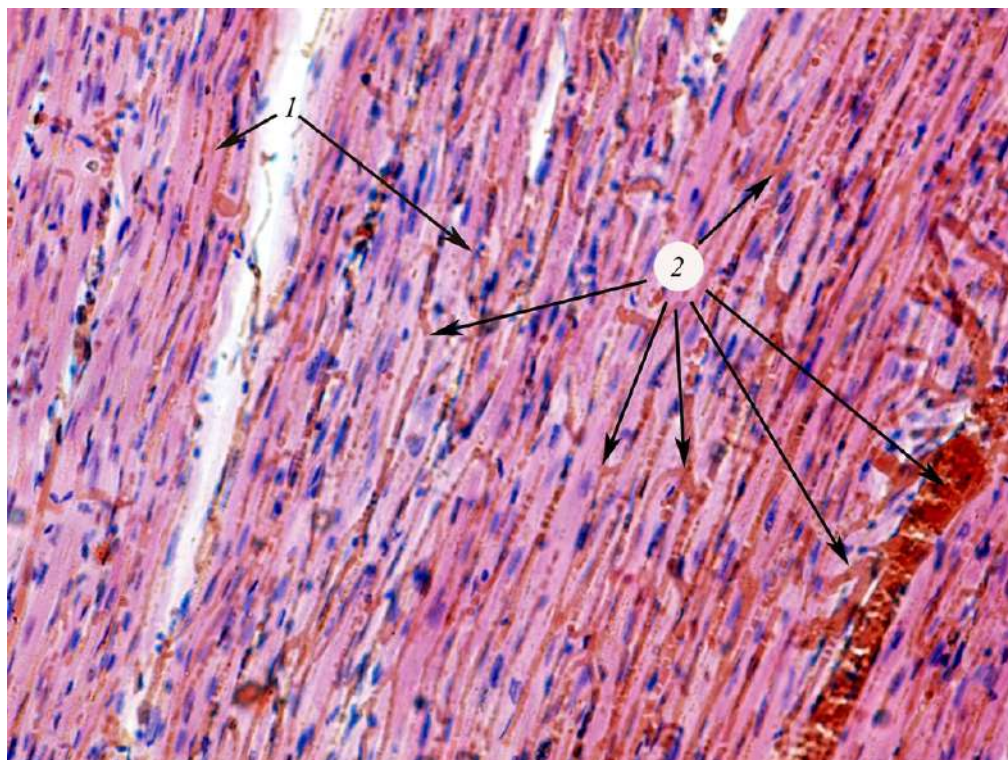


Рис. 5.2. Міокард щура експериментальної групи на 7-му добу після системного введення докосубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$. 1 – кардіоміоцити; 2 – виражене розширення та повнокрів'я судин гемомікроциркуляції.

Нерегулярно спостерігались дрібновогнищеві діapedезні крововиливи у перимізій. Якщо гіперемія мала рівномірно поширений характер, то явища стазу, сладж-феномен і діapedезні крововиливи відмічалися частіше у субендокардіальних відділах міокарда. Спостерігалось також набухання ендотелію шлуночків, локальний субендотеліальний набряк.

У середньому діаметр кардіоміоцитів склав $8,70 \pm 0,21$ мкм. З боку значної частини кардіоміоцитів мало місце їх набухання з вираженою еозинофільною гомогенізацією саркоплазми, базофільними пікнотичними ядрами. При цьому більш ніж у 50% ядер збережених кардіоміоцитів встановлена конденсація хроматину у вигляді чітко вираженого його шару з нерівними обрисами біля стінки ядра, а також великих грудочок хроматину в центрі ядра.

Поперечний діаметр ядер в середньому складав $2,20 \pm 0,13$ мкм. Фрагментації м'язових волокон не відмічалось. Виявлялися зони міофібрилярної

дегенерації та ділянки з розволокненням і хвилеподібною звивистістю як поодиноких, так і окремих груп м'язових волокон. Також відмічалася нерівномірність їх забарвлення фоновими барвниками, глибокий розпад міофібрил кардіоміоцитів.

Окремі групи кардіоміоцитів мали значно просвітлену саркоплазму (ознака міоцитолізу). Зустрічалися, також, поодинокі кардіоміоцити з різким послабленням тинкторіальних властивостей в центральній частині м'язового волокна та збереженням забарвлення саркоплазми в периферичних її зонах. Ядра в таких клітинах мали неправильно овальну форму. Виявлялися невеликі фокуси міокарда з виразною вакуолізацією кардіоміоцитів, їх розпаду без клітинної реакції (рис. 5.3). Найчастіше зазначені зміни спостерігали в м'язових волокнах, які розташовувалися безпосередньо під ендокардом або поблизу нього.

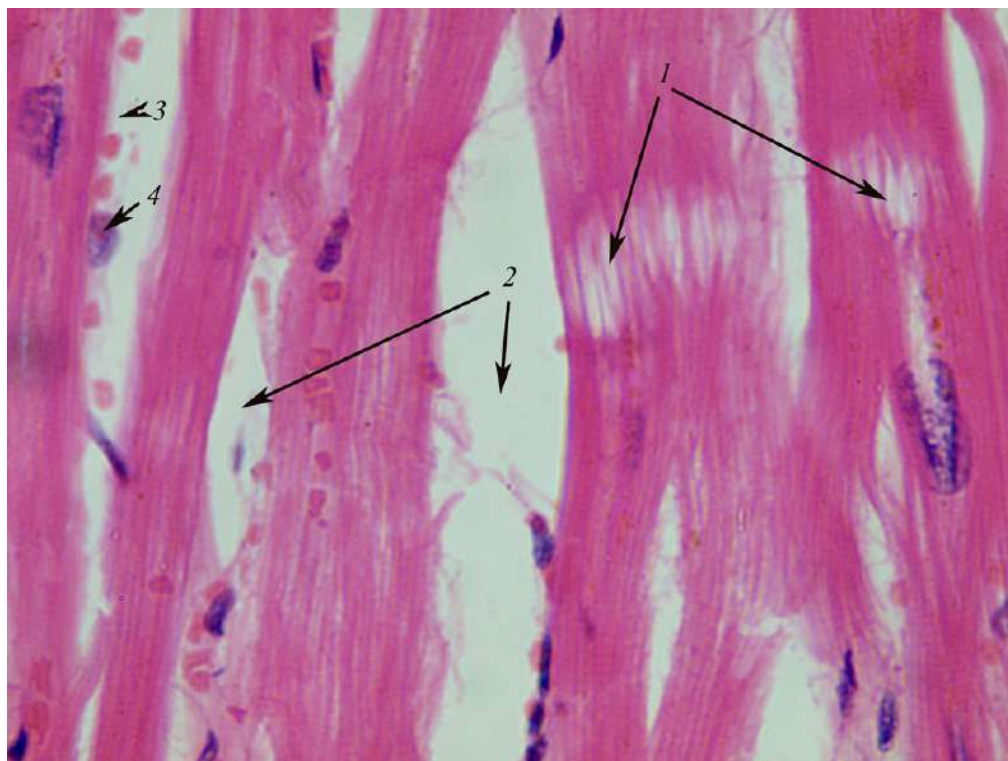


Рис. 5.3. Міокард щура експериментальної групи на 7 добу після системного введення докосубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 1000$. 1 – вакуолізація та розволокнення кардіоміоцитів; 2 – набряк ендомізію; 3 – кровоносний капіляр; 4 – набряклий ендотелій гемокапіляру.

На 14-ту добу експерименту у групі тварин, яким проводилась системне введення докосрубіцину, в міокарді зберігалися, хоча і менш виражені, дисциркуляторні зміни у вигляді інтерстиціального набряку (відносно рівномірне розширення зони пери- та ендомізію в середньому до $39,30 \pm 0,25$ мкм та $10,23 \pm 0,22$ мкм, відповідно), а також ознаки нерівномірного капілярно-венулярного повнокрів'я, явища еритростазу та сладж-феномен. Вказані патоморфологічні зміни найбільш виразно відмічались у субендокардіальних відділах міокарда. У стромі, окрім ознак набряку, в основному периваскулярно, спостерігалися дрібно-вогнищеві скупчення активних фібробластів та тонких фіброзних волокон, серед яких місцями зустрічалися в невеликій кількості лімфо-гістіоцитарні елементи (рис. 5.4). З боку м'язових волокон відмічались вогнищева їх фрагментація, розволокнення та хвилеподібна звивистість, нерівномірне сприйняття ними фонових барвників. У частини кардіоміоцитів зберігалась еозинофільна гомогенізація саркоплазми, або, навпаки, значне її просвітлення, базофілія та пікноз ядер. Вказані зміни в міоцитах найбільш часто спостерігалися субендокардіально. Середній діаметр кардіоміоцитів складав $7,30 \pm 0,14$ мкм, діаметр ядер на поперечному зрізі – $2,00 \pm 0,14$ мкм.

На 21-шу добу експерименту у групі тварин, яким проводилось системне введення докосрубіцину, у серцевому м'язі відмічалось нерівномірне помірне кровонаповнення та дилатація судин гемомікроциркуляції, місцями з явищами стазу та сладжу еритроцитів. Зберігалися виражені ознаки дифузного інтерстиціального набряку ендо- та перимізію (ширина $9,82 \pm 0,26$ мкм та $37,40 \pm 0,15$ мкм, відповідно). В останньому лімфатичні судини мали значно розширений просвіт, без ознаку лімфостазу. В ендомізії та перимізії спостерігались нечітко оформлені вогнища надлишкової кількості пухкої фіброзної тканини, представленої в основному волокнистим компонентом з малочисельними фібробластами (в тому числі активними), поодинокими лімфо-гістіоцитарними елементами. М'язові функціональні волокна міокарда, через набряк ендомізію, переважно були дистанційовані одне від одного, за рахунок чого анастомози між ними стали виразними (рис. 5.5). Частина волокон та їх ядра

мали збільшений об'єм (тобто, були гіпертрофовані), та відмічалась фрагментація волокон, хвилеподібна їх звивистість.

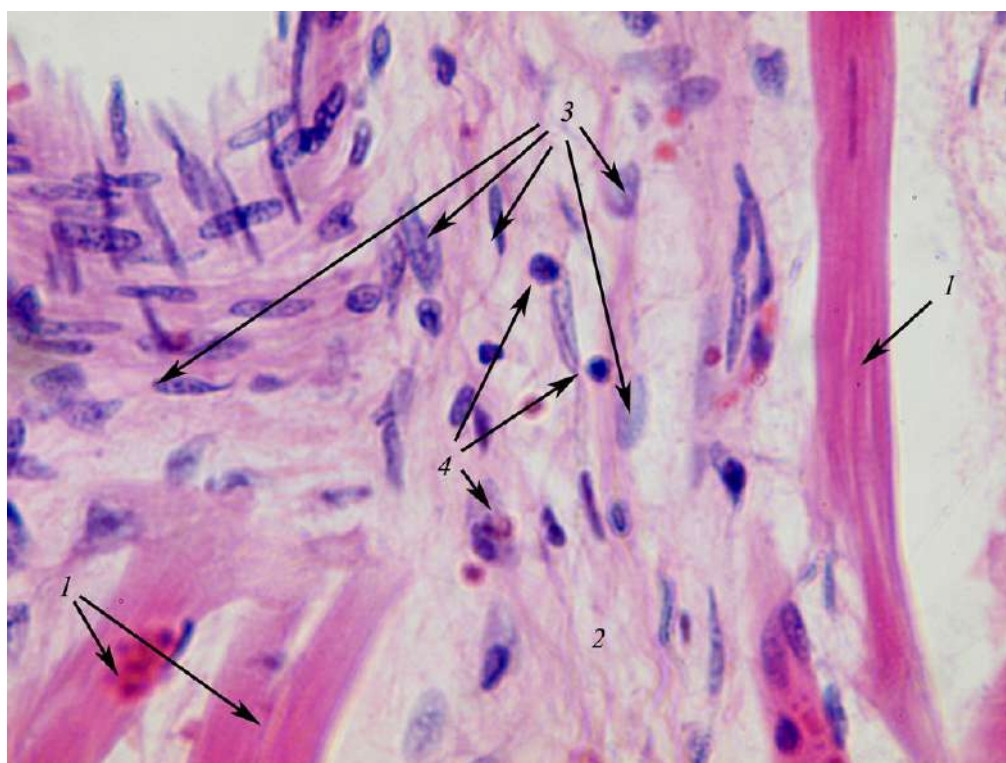


Рис. 5.4. Міокард щура експериментальної групи на 14-ту добу після системного введення доксорубіцину. Збільшення $\times 1000$. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – кардіоміоцити; 2 – пухка неоформлена сполучна тканина інтерстицію; 3 – активні фібробласти; 4 – лімфо-гістіоцитарні елементи.

Більшість кардіоміоцитів мала нечітку поперечну та підсилену повздовжню посмугованість, нерівномірне забарвлення фоновими барвниками. У частини кардіоміоцитів мало місце їх розволокнення та розщеплення, наявність вакуольної дистрофії та лізису саркоплазми, конденсація ядерного хроматину та каріопікноз. У цілому ж, середній діаметр кардіоміоцитів складав $5,10 \pm 0,08$ мкм, поперечний діаметр ядер – $2,27 \pm 0,08$ мкм.

На 28-му добу експерименту у групі тварин, яким проводилось системне введення доксорубіцину., в серцевому м'язі відмічалось рівномірне помірне кровонаповнення судин гемомікроциркуляції, явища еритростазу та сладж-феномен не спостерігались. Зберігалися, хоча і менш виражені, ознаки

дифузного інтерстиціального набряку ендомізію (в середньому ширина ендомізію $7,50 \pm 0,14$ мкм, перимізію – $32,30 \pm 0,37$ мкм).

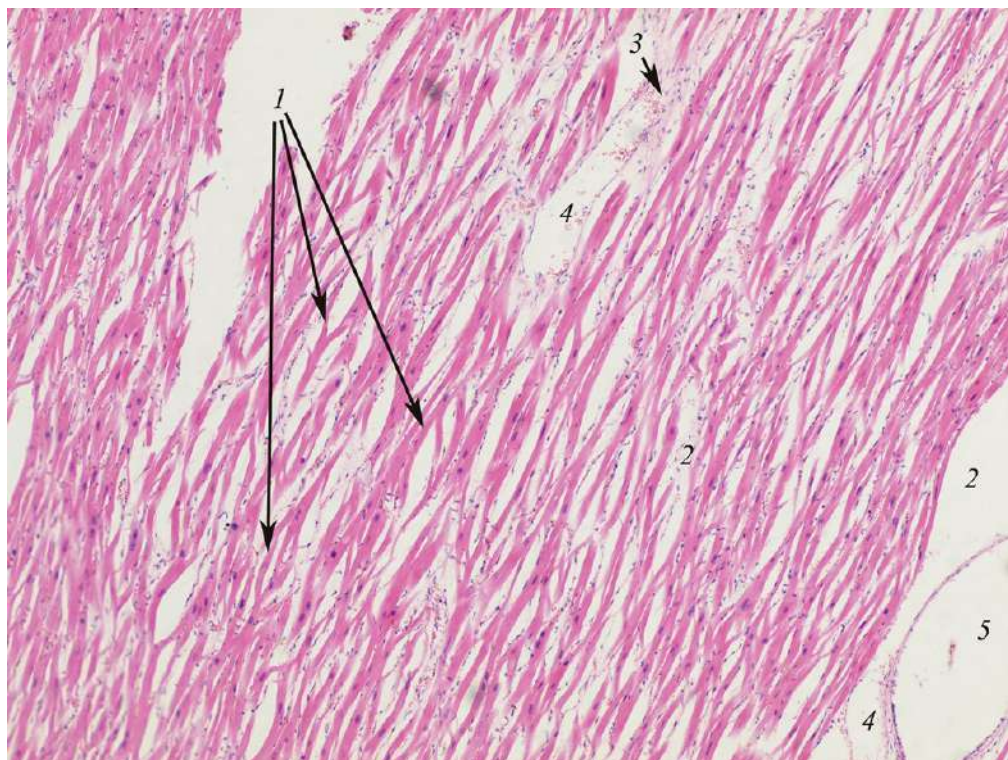


Рис. 5.5. Міокард щура експериментальної групи на 21-шу добу після системного введення докосубіцину. Збільшення $\times 100$. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – кардіоміоцити з чітко вираженими анастомозами; 2 – набряк інтерстицію; 3 – дрібно-вогнищевий фіброз інтерстицію; 4 – розширені судини гемомікроциркуляції; 5 – розширена лімфатична судина.

Втім, розширення зони ендомізію було обумовлено, окрім набряку, наявністю в ній надлишкової пухкої неформленої фіброзної тканини. У перимізії вогнища фіброзування відмічались переважно периваскулярно. При цьому, у сполучній тканині активні фібробласти зустрічались нерегулярно та в невеликій кількості, відмічалась розсіяна незначна гістіо-плазмоцитарна інфільтрація (рис. 5.6). З боку функціональних волокон міокарду встановлено збільшення більшої частини їх в об'ємі, вогнищеву фрагментацію, нечітку поперечну та підсилену повздовжню посмугованість, нерівномірне сприйняття ними фонових барвників. У частини кардіоміоцитів мало місце розволокнення,

хвилеподібна їх звивистість, більша вираженість клітинних анастомозів. Окрім збільшених в об'ємі кардіоміоцитів (та, відповідно, їх ядер), в основному субендокардіально відмічались витончені окремі кардіоміоцити та їх групи, серед яких мала місце еозинофільна гомогенізація саркоплазми, базofilія та пікноз ядер. У деяких міоцитах перинуклеарно розташовувались зерна ліпофусцину. У цілому, середній діаметр кардіоміоцитів складав $5,20 \pm 0,13$ мкм, поперечний діаметр ядер $3,30 \pm 0,15$ мкм.

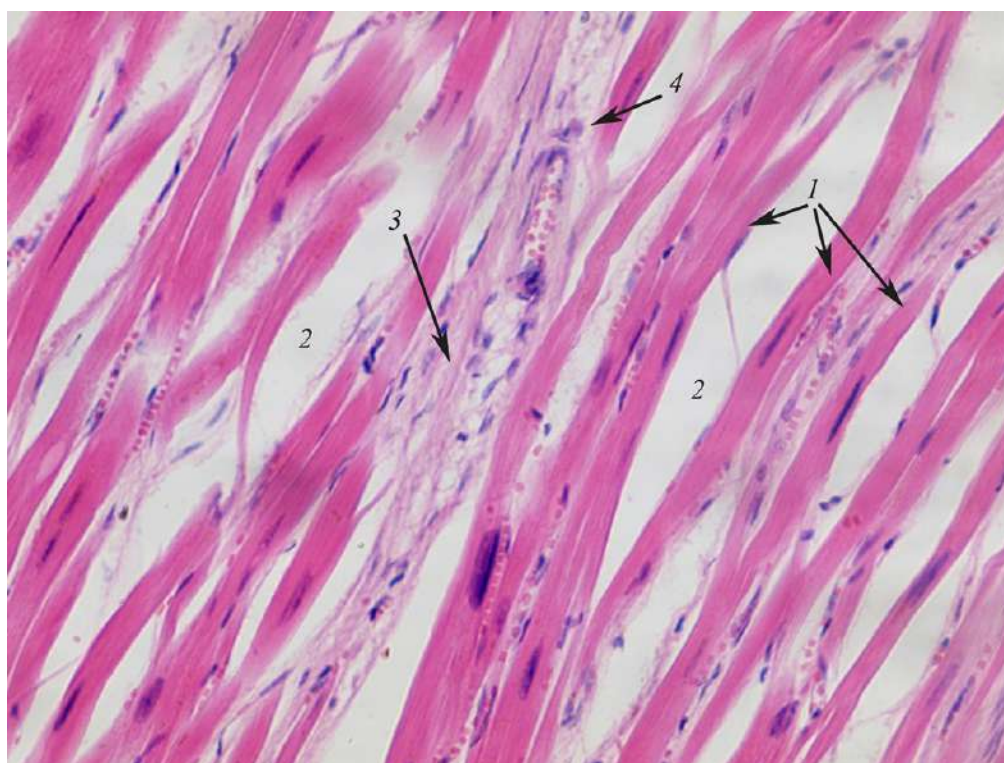


Рис. 5.6. Міокард щура експериментальної групи на 28-му добу після системного введення докосрубіцину. Збільшення $\times 400$. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. 1 – кардіоміоцити з гомогенізованою саркоплазмою та пікнозом ядра; 2 – набряклий ендомізій; 3 – периваскулярний фіброз інтерстицію; 4 – плазматична клітина.

На 35-ту добу експерименту у групі тварин, яким проводилось системне введення докосрубіцину, як і в попередній строк, в міокарді спостерігалось рівномірне помірне кровонаповнення судин гемомікроциркуляції, ознаки інтерстиціального набряку, який мав локальний характер (переважно в субендокардіальних відділах). Зберігалось розширення просвіту лімфатичних

судин без ознак лімфостазу. Також в інтерстиції мало місце розростання фіброзної рихлої тканини, волокнисті структури якої були відносно потовщені, здобували упорядкований вигляд (розташовувались переважно повздовж функціональних м'язових волокон). Клітинний компонент її був представлений малочисельними фібробластами різного ступеню активності, поодинокими лімфо-гістіоцитарними елементами. У середньому ширина ендомізію складала $7,24 \pm 0,08$ мкм, перимізію – $30,50 \pm 0,18$ мкм). У кардіоміоцитах зберігалися морфологічні зміни, що були відмічені в попередньому терміні експерименту. А саме, наявність функціональних волокон міокарду та їх ядер збільшених в об'ємі, з ознаками вакуольної та зернистої дистрофії, ліпофусцинозом. При цьому, середній діаметр кардіоміоцитів складав $5,50 \pm 0,15$ мкм, діаметр їх ядер – $3,90 \pm 0,16$ мкм. Також зберігалася вогнищева фрагментація та розволокнення кардіоміоцитів, хвилеподібна їх звивистість, вираженність клітинних анастомозів внаслідок їх дисоціації (рис. 5.7).

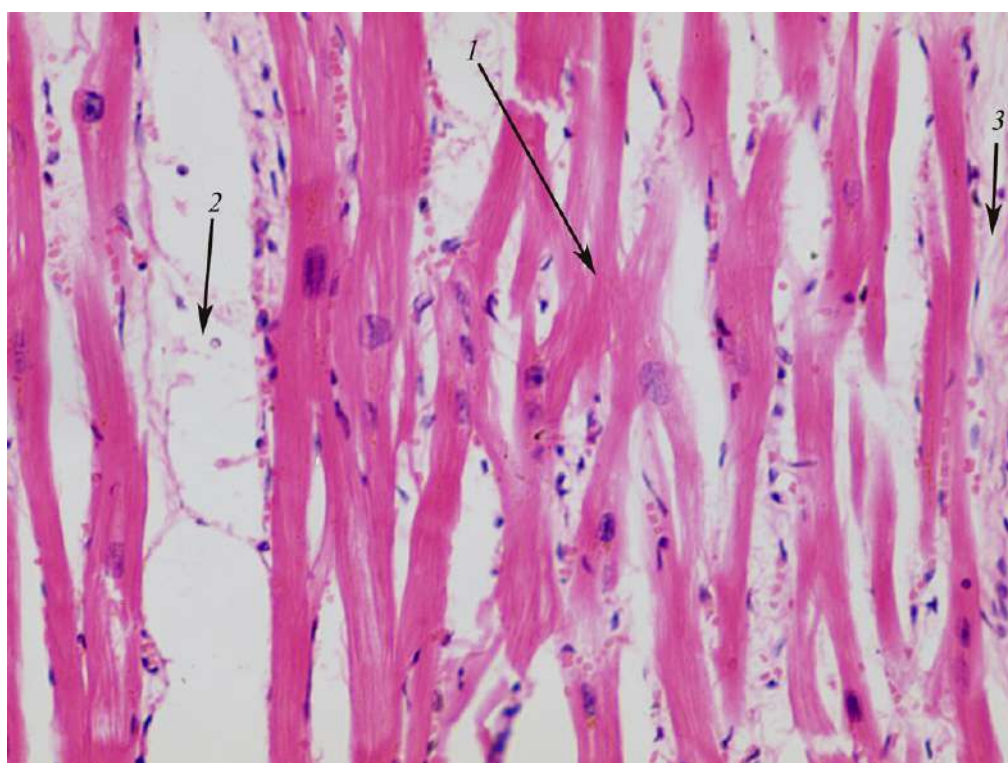


Рис. 5.7. Міокард щура експериментальної групи на 35-ту добу після системного введення доксорубіцину. Збільшення $\times 400$. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – кардіоміоцити, що анастомозують; 2 – помірний набряк інтерстицію; 3 – вогнищевий фіброз інтерстицію.

У той же час кількість міоцитів з базофілією та пікнозом ядер зменшилась. У цілому міокард зберігав свою структурну упорядкованість. Його архітектоніка порушувалась переважно лише за рахунок фіброзу та набряку інтерстицію (рис. 5.8).

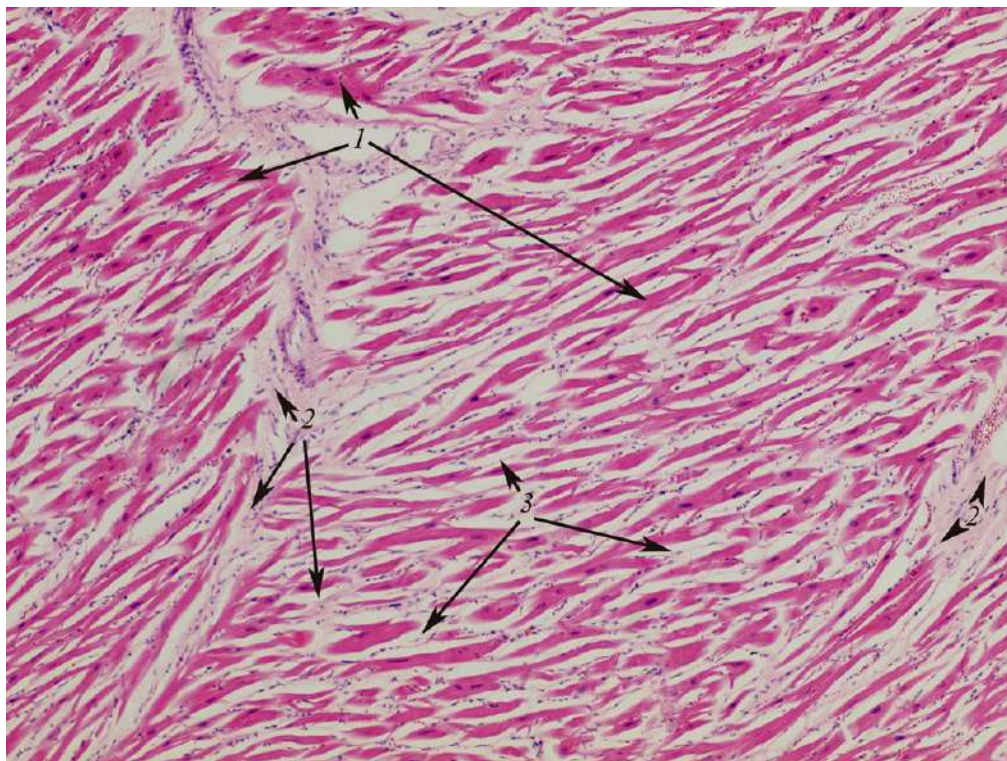


Рис. 5.8. Міокард щура експериментальної групи на 35-ту добу після системного введення доксорубіцину. Збільшення $\times 100$. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 1 – кардіоміоцити; 2 – фіброзований інтерстицій; 3 – набряк ендомізію.

5.3 Структурні зміни міокарда щурів за умови внутріміхурової серійної хіміотерапії доксорубіцином

Мікроскопічно на 7-му добу експерименту у групі тварин, яким проводилось внутріміхурове введення доксорубіцину, найбільш типовими були нерівномірно виражені порушення гемомікроциркуляції в міокарді. А саме, капіляри та посткапілярні венули мали нерівномірно розширений просвіт, ознаки повнокрів'я, еритростазу та складжу еритроцитів (в капілярах). Також виявлявся

нерівномірно виражений набряк строми міокарду. Ширина пери- і ендомізію складала $29,20 \pm 0,30$ мкм та $5,71 \pm 0,13$ мкм, відповідно. Середній діаметр кардіоміоцитів – $11,04 \pm 0,14$ мкм. В основному кардіоміоцити мали нормальну будову, чітко виражену поперечну посмугованість. Зустрічалися лише поодинокі м'язові волокна з еозинофільною гомогенізацією та вакуолізацією саркоплазми, базофілією та пікнозом ядра, або просвітленою саркоплазмою. Вказані зміни переважно спостерігалися в м'язових волокнах субендокардіальної зони (рис. 5.9). Поперечний діаметр ядер в середньому дорівнював $3,52 \pm 0,17$ мкм.

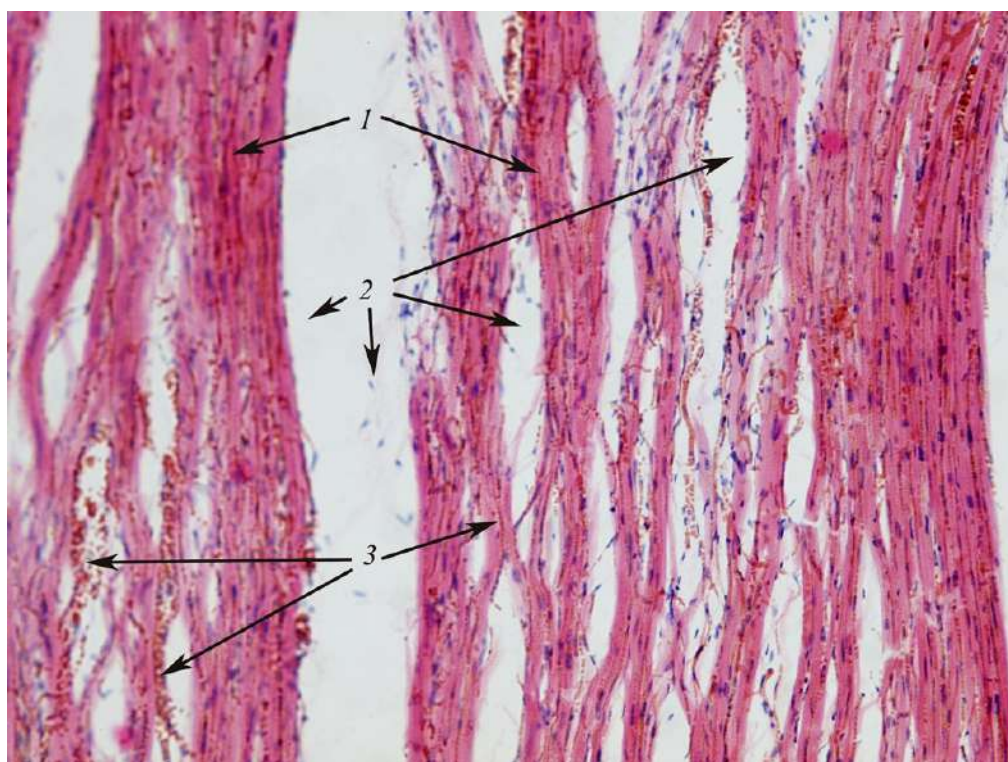


Рис. 5.9. Міокард щура експериментальної групи на 7-му добу після внутрішньохурового введення докосрубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 200$. 1 – кардіоміоцити; 2 – набряк інтерстицію; 3 – розширені та повнокрівні судини гемомікроциркуляції.

Гістоморфологічно на 14-ту добу експерименту у групі тварин, яким проводилось внутрішньохурове введення докосрубіцину, зберігалися ознаки нерівномірно вираженого набряку строми міокарду (переважно ендомізію). Так, ширина пери- і ендомізію складала $31,80 \pm 0,40$ мкм та $5,92 \pm 0,11$ мкм відповідно.

У судинах гемомікроциркуляції відмічалась нерівномірне їх кровонаповнення – сумісно зустрічалися ділянки з помірною капілярно-венулярною гіперемією (подекуди – з ознаками еритростазу) з малокровними судинами. Середній діаметр кардіоміоцитів склав $10,83 \pm 0,15$ мкм, діаметр поперечного зрізу ядер – $3,42 \pm 0,13$ мкм. В основному кардіоміоцити мали нормальну будову, чітко виражену поперечну посмугованість, в ділянках з вираженим набряком ендомізію, чітко проявлялися анастомози між ними. Втім, зустрічалися як поодинокі м'язові волокна, так і невеликі їх групи з еозинофільною гомогенізацією (або нерівномірним просвітленням) та вакуолізацією саркоплазми, базофілією та пікнозом ядра, нечітко візуалізованою поперечною посмугованістю. Вказані зміни переважно спостерігалися в м'язових волокнах субендокардіальної зони та в зонах з малокровними судинами гемомікроциркуляції (рис. 5.11).

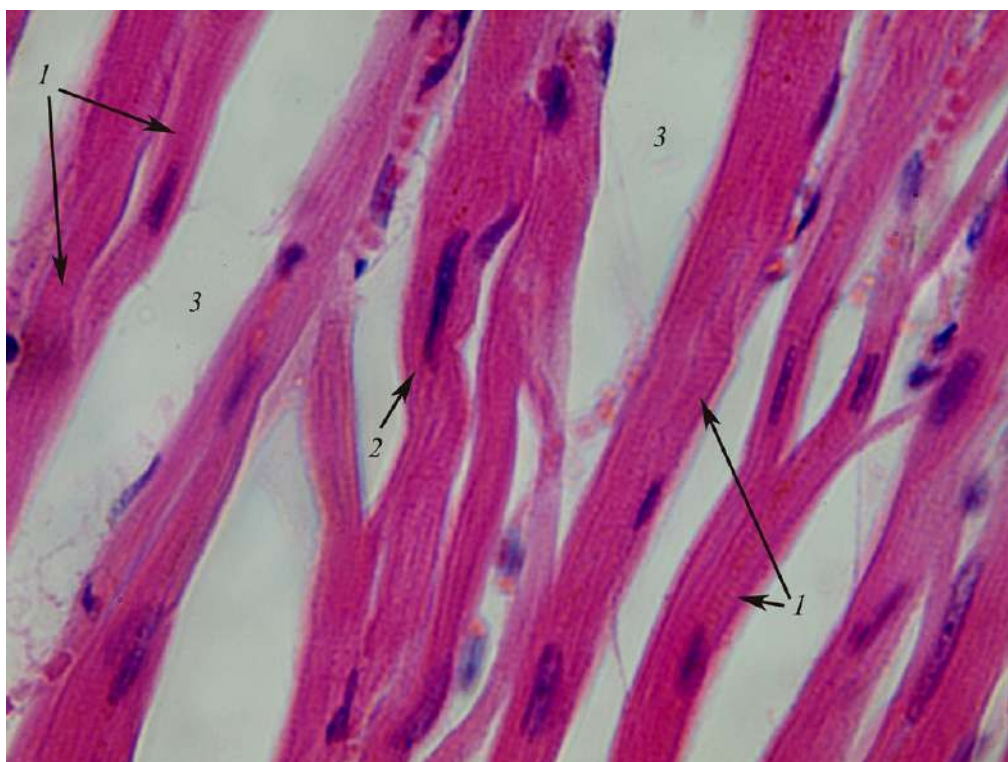


Рис. 5.10. Міокард щура експериментальної групи на 7 добу після внутріміхурового введення докосрубіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 1000$. 1 – кардіоміоцити з чіткою поперечною посмугованістю; 2 – хвилеподібно звивистий кардіоміоцит; 3 – набряк ендомізію.

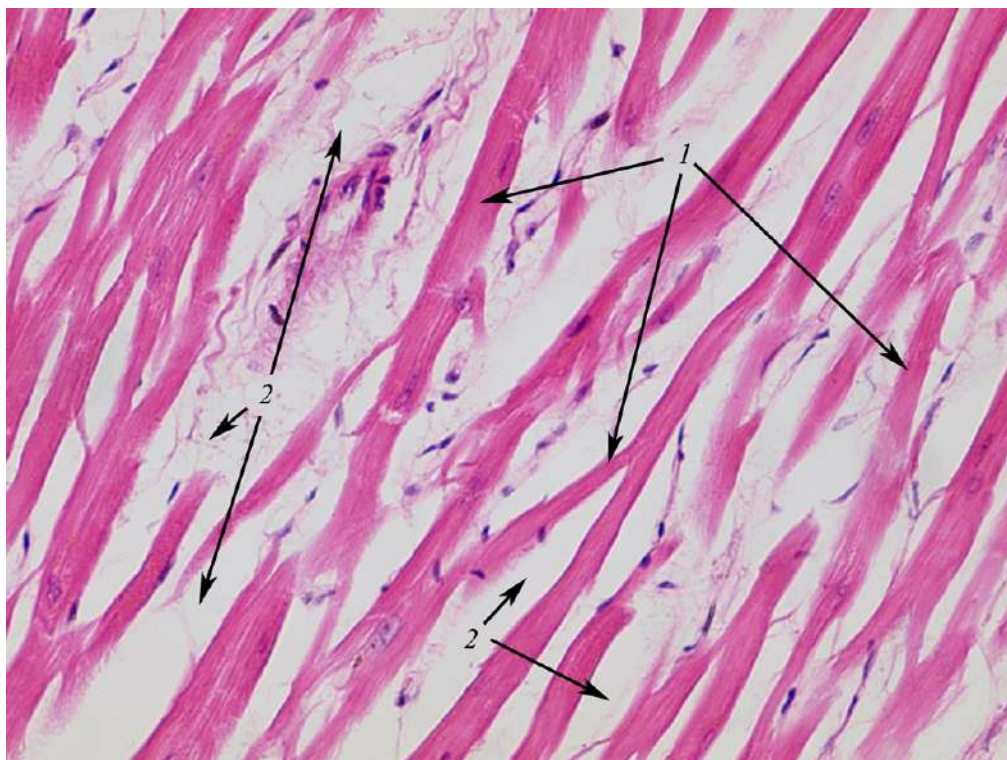


Рис. 5.11. Міокард щура експериментальної групи на 14-у добу після внутріміхурового введення докосрубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$. 1 – кардіоміоцити з нечітко вираженою поперечною смугастістю; 2 – набряк інтерстицію на фоні загального малокрів'я судин мікроциркуляції.

На гістологічному рівні на 21-у добу експерименту в міокарді тварин, яким проводилось внутріміхурове введення докосрубіцину, які у опередній термін мали місце дисциркуляторні зміни у вигляді нерівномірно вираженого інтерстиціального набряку (ширина пери- і ендомізію в середньому складала $30,97 \pm 0,51$ мкм та $5,87 \pm 0,08$ мкм, відповідно), нерівномірного кровонаповнення судин гемомікроциркуляції та вираженої дилатації лімфатичних судин перимізію, без ознак лімфостазу (рис. 5.12). Кардіоміоцити в середньому мали діаметр $10,56 \pm 0,21$ мкм, діаметр поперечного зрізу ядер – $3,29 \pm 0,14$ мкм. Поряд з переважною більшістю кардіоміоцитів нормальної гістологічної будови спостерігалися м'язові волокна, з нечітко вираженою поперечною посмугованістю, порушенням тинкторіальних властивостей саркоплазми (еозинофільною гомогенізацією або її просвітленням) та вакуолізацією

саркоплазми, базофілією і пікнозом ядра, нечітко візуалізованою поперечною посмугованістю.

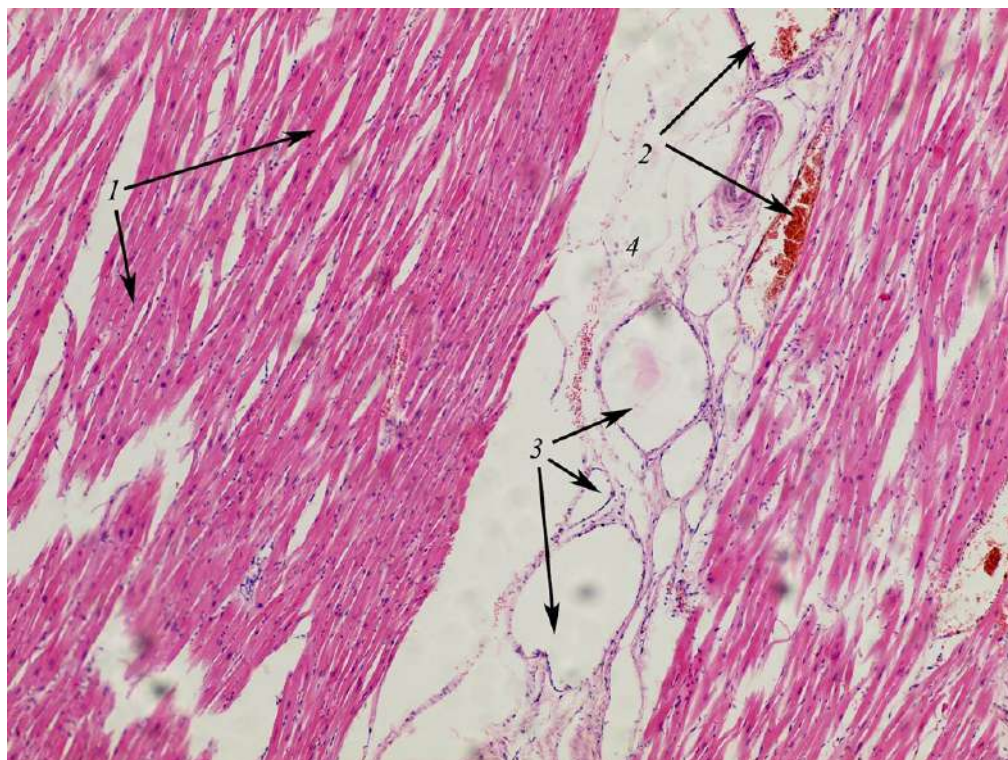


Рис. 5.12. Міокард щура експериментальної групи на 21-шу добу після внутріміхурового введення докосрубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – кардіоміоцити; 2 – розширені та повнокрівні судини гемомікроциркуляції; 3 – дилатовані лімфатичні судини; 4 – набряк перимізію.

На 28-у добу експерименту в міокарді тварин, яким проводилось внутріміхурове введення докосрубіцину, найбільш характерними були порушення гемоциркуляції. А саме, нерівномірне венулярне (переважно) та капілярне повнокрів'я, місцями з ознаками стазу, а також помірно виражений інтерстиціальний набряк (ширина пери- і ендомізію склала $30,53 \pm 0,18$ мкм та $5,85 \pm 0,05$ мкм, відповідно). У стромі місцями виявлялись невеликі скупчення активних фіброblastів, осередки фіброзування. У той же час не спостерігалось явищ лімфостазу, помітного розширення лімфатичних судин, як у попередньому терміні (рис. 5.13). Кардіоміоцити в середньому мали діаметр $10,21 \pm 0,21$ мкм,

діаметр поперечного зрізу ядер – $3,40 \pm 0,10$ мкм. Серед м'язових волокон нормальної гістологічної будови, вогнищево зустрічалися волокна з нечітко вираженою поперечною посмугованістю на фоні еозинофільної гомогенізації саркоплазми, нерівномірним сприйняттям базових фарбників, пікнозом або каріолізисом (рис. 5.14).

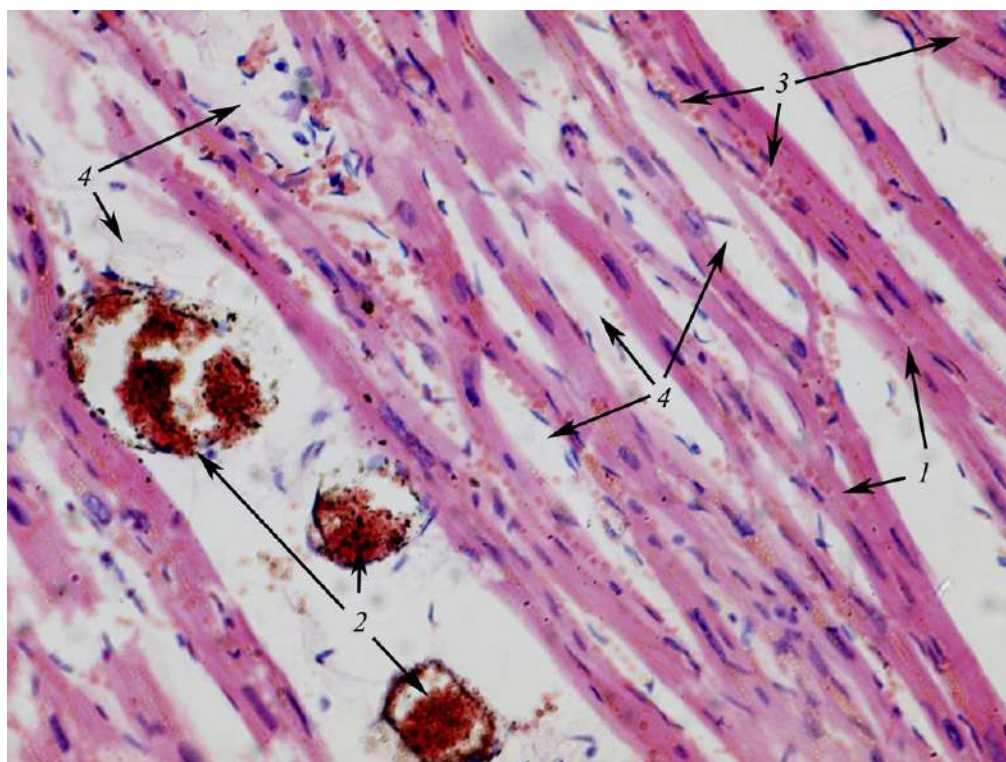


Рис. 5.13. Міокард щура експериментальної групи на 28-му добу після внутрішньохурового введення доксорубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$. 1 – кардіоміоцити; 2 – розширені та повнокрівні венули з явищами еритростазу; 3 – помірно повнокрів'я капілярів; 4 – набряк інтерстицію.

На 35-ту добу експерименту у групі тварин з проведеним внутрішньохуровим введенням доксорубіцину на світлооптичному рівні в міокарді спостерігалось відносно рівномірне помірно кровонаповнення судин гемомікроциркуляції, локальний інтерстиціальний набряк з розширеними лімфатичними судинами. Останні спостерігалися в ділянках, де мало місце надлишкове розростання пухкої неоформленої фіброзної тканини, у тому числі,

в ендомізії. Волокнисті структури фіброзної тканини місцями були відносно щільно розташовані, направлялися переважно повздовж м'язових волокон (а місцями частково заміщували їх). Активні фібробласти, запальні клітинні елементи були практично відсутні. В середньому ширина ендомізії складала $5,63 \pm 0,13$ мкм, перимізії – $30,61 \pm 0,18$ мкм). В частині кардіоміоцитів було відмічено їх укрупнення, в інших – ущільнення або просвітління цитоплазми, фрагментація та розволокнення. Анастомози між волокнами мали помірну вираженість. В середньому діаметр кардіоміоцитів складав $10,61 \pm 0,21$ мкм, ядер – $3,60 \pm 0,17$ мкм. У цілому міокард зберігав свою структурну упорядкованість. Його архітектоніка порушувалась переважно лише за рахунок вогнищового фіброзу та набряку інтерстицію (рис. 5.15).

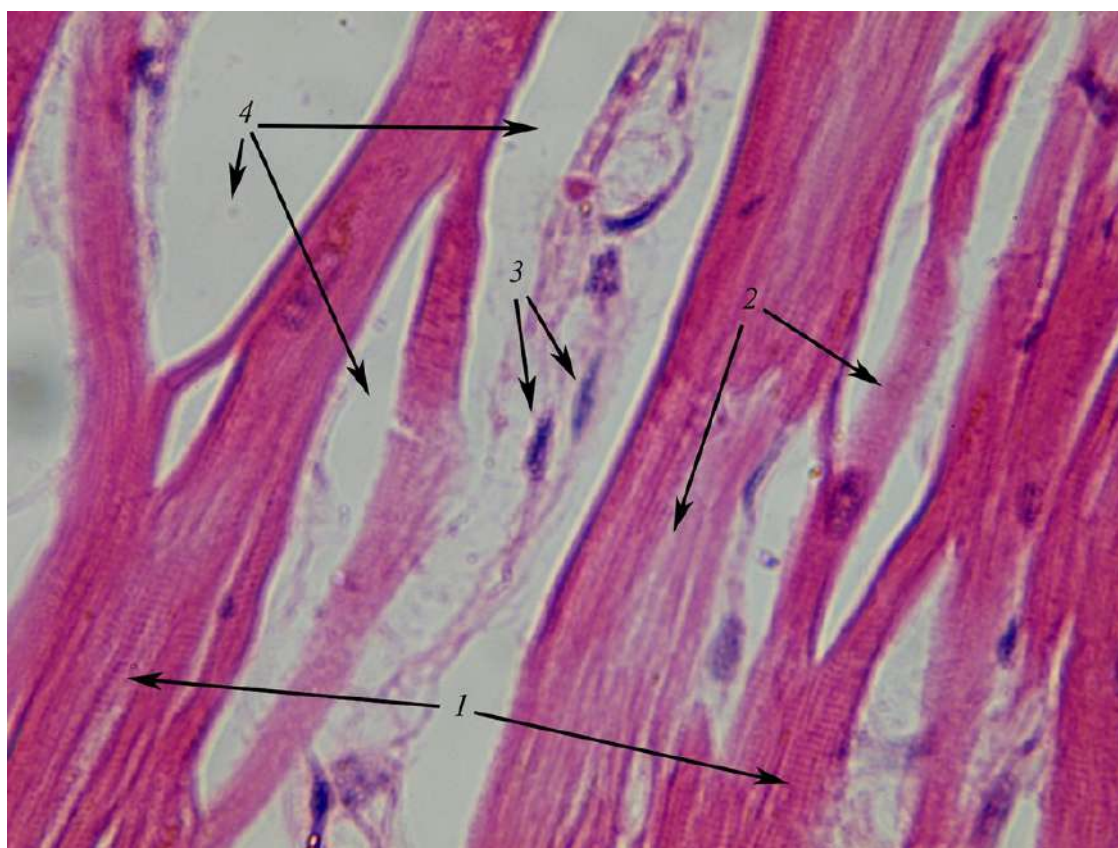


Рис. 5.14. Міокард щура експериментальної групи на 28-му добу після внутріміхурового введення докосурубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 1000$. 1 – кардіоміоцити з чіткою поперечною посмугованістю; 2 – кардіоміоцити з просвітленою саркоплазмою; 3 – активні фібробласти інтерстицію; 4 – набряк строми.



Рис. 5.15. Міокард щура експериментальної групи на 35-ту добу після внутрішньохурового введення доксорубіцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – м'язові волокна; 2 – набряк строми; 3 – інтерстиціальний вогнищевий фіброз.

Так, розширення зони ендомізію, за рахунок капілярного повнокрів'я та набряку, на 7-му добу складало $16,33 \pm 0,33$ мкм, проти $5,71 \pm 0,13$ мкм при застосуванні внутрішньохурового введення доксорубіцину та $5,4 \pm 0,09$ мкм у тварин інтактної групи. На кінець експерименту у тварин після проведення системної хіміотерапії зберігалось розширення зони ендомізію до $7,24 \pm 0,08$ мкм, в основному за рахунок інтерстиціального фіброзу. У той же час, ширина ендомізію в другій експериментальній групі практично не відрізнялась від контрольної – $5,63 \pm 0,13$ мкм та $5,40 \pm 0,09$ мкм відповідно (табл. 5.3, 5.4). У свою чергу, розширення зони інтерстицію за рахунок фіброзу свідчить насамперед про те, що в міокарді мала місце значна гіпоксемія з ушкодженням (в тому числі загибеллю) кардіоміоцитів, активацією інтерстиціального та замісного колагенутворення. При застосуванні внутрішньохурового способу введення доксорубіцину на кінець експерименту у тварин гістоморфологічно також зберігалися патологічні зміни міокарду (розлади

кровообігу з явищами стромального так і внутрішньо-клітинного набряку, патологічно змінені кардіоміоцити, розсіяні лімфо-гістіоцитарні елементи та вогнищевий фіброз в стромі), проте ступінь їх виразності та поширеності була значно меншою (табл. 5.1, 5.2).

Таблиця 5.1

Динаміка змін діаметру кардіоміоцитів у досліджуваних групах

| Група | Діаметр кардіоміоцитів, мкм | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 7 доба | 14 доба | 21 доба | 28 доба | 35 доба |
| Інтактні тварини | 11,30±0,10 | - | - | - | - |
| Системне введення доксорубіцину | 8,70±0,21* | 7,30±0,14 | 5,10±0,08 | 5,20±0,13 | 5,50±0,15 |
| Внутріміхурове введення доксорубіцину | 11,04±0,14 | 10,83±0,15# | 10,56±0,21# | 10,21±0,21# | 10,61±0,21# |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системне та локальне введення доксорубіцину.

Таблиця 5.2

Динаміка змін діаметру ядра кардіоміоцитів у досліджуваних групах

| Група | Діаметр ядра кардіоміоцитів, мкм | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | 7 доба | 14 доба | 21 доба | 28 доба | 35 доба |
| Інтактні тварини | 3,50±0,19 | - | - | - | - |
| Системне введення доксорубіцину | 2,20±0,13* | 2,00±0,14 | 2,27±0,08 | 3,30±0,15 | 3,90±0,16 |
| Внутріміхурове введення доксорубіцину | 3,52±0,17 | 3,42±0,13# | 3,29±0,14# | 3,40±0,10 | 3,60±0,17 |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системне та локальне введення доксорубіцину.

Більш того, мала місце чітка кореляція між змінами на світлооптичному та макроскопічному рівнях. Так, гістологічно відмічене капілярно-венулярне повнокрів'я, ознаки внутрішньо-клітинного та інтерстиціального набряку на початку експерименту, супроводжувались збільшенням ваги серця, потовщенням стінки його шлуночків та міжшлуночкової перегородки.

Таблиця 5.3

Динаміка змін ширини зони ендомізію у досліджуваних групах

| Група | Ширина зони ендомізію, мкм | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 7 доба | 14 доба | 21 доба | 28 доба | 35 доба |
| Інтактні тварини | 5,40± 0,09 | - | - | - | - |
| Системне введення доксорубіцину | 16,33± 0,33* | 10,23± 0,22 | 9,82± 0,26 | 7,50± 0,14 | 7,24± 0,08 |
| Внутріміхурове введення доксорубіцину | 5,71± 0,13 | 5,92± 0,11# | 5,87± 0,08# | 5,85± 0,05# | 5,63± 0,13# |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системне та локальне введення доксорубіцину.

У подальшому, внаслідок патологічних змін кардіоміоцитів та порушення скорочувальної функції міокарда, відбулось розширення (дилятація) порожнин шлуночків серця із відносним стоншенням їх стінок. Наявність вищевказаних змін (ознак), таких як гіпертрофія частини кардіоміоцитів на фоні їх загальної гіпотрофії, інтерстиціальний фіброз, збільшення обох шлуночків серця, дають нам підставу стверджувати про розвиток (під впливом хіміотерапії) у експериментальних тварин дилятаційної кардіоміопатії. Значно виразнішою вона була при застосуванні системної, ніж внутріміхурової хіміотерапії. Так, у першому випадку ширина порожнини правого шлуночку на кінець експерименту складала $2,58 \pm 0,08$ мм, а лівого – $7,44 \pm 0,16$ мм, проти $1,22 \pm 0,04$ мм і $5,05 \pm 0,12$ мм у другому та $0,45 \pm 0,01$ мм і $1,62 \pm 0,05$ мм в контрольній групі, відповідно.

Динаміка змін ширини зони перимізію у досліджуваних групах

| Група | Ширина зони перимізію, мкм | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 7 доба | 14 доба | 21 доба | 28 доба | 35 доба |
| Інтактні тварини | 28,9± 0,22 | - | - | - | - |
| Системне введення доксорубіцину | 33,40± 0,10* | 39,30± 0,25 | 37,40± 0,15 | 32,30± 0,37 | 30,50± 0,18 |
| Внутрішурове введення доксорубіцину | 29,20± 0,30 | 31,80± 0,40# | 30,97± 0,51# | 30,53± 0,18# | 30,61± 0,18 |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно групи контролю; 2. # - $p < 0,05$ між групами тварин, які отримують системне та локальне введення доксорубіцину.

Висновки до розділу:

1. Аналізуючи дані гістоморфологічного та гістоморфометричного дослідження міокарда, можна відмітити, що у всіх тварин експериментальних груп мало місце, насамперед, порушення кровообігу в серцевому м'язі на рівні гемомікроциркуляції, що, в свою чергу, призвело до пошкодження (в основному – дистрофії), переважної гіпотрофії кардіоміоцитів, інтерстиціального набряку та фіброзу. Виявлені морфологічні ознаками ураження тканини міокарда, характерні для дилатаційної кадіоміопатії.

2. Виявлені патологічні зміни мали неоднакову виразність та поширеність, у залежності від застосованого методу введення доксорубіцину. Локальний шлях введення доксорубіцину викликав статистично менш виражені зміни міокарда відмічалися у тварин (зменшення розміру кардіоміоцитів, збільшення діаметру ядер клітин міокарда, зміни ширини порожнин правого та лівого шлуночків серця), тоді як за системного введення доксорубіцину ці зміни були значно більш виразними.

Матеріали розділу оприлюднені в наступних публікаціях:

1. Kostiuk O.H., Hodovan N.L., Gormash P.P., Taran I.V., Grebeniuk D.I., Mashevskaya O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial systemic administration of Doxorubicin / O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I.V. Taran, D.I. Grebeniuk, O.V. Mashevskaya // Reports of Morphology. - 2020. - № 26 (4). - С. 22-29.

2. Kostiuk O.H., Hodovan N.L., Gormash P.P., Taran I.V., Grebeniuk D.I., Mashevskaya O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial intravesical administration of Doxorubicin/ O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I.V. Taran, D.I. Grebeniuk, O.V. Mashevskaya // Reports of Morphology. - 2021. - № 27 (1). - С. 5-12.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рак сечового міхура є, безперечно, однією з найнебезпечніших патологій сечовивідних шляхів. Щорічно у світі фіксують більше ніж 5 тис. випадків захворювання та майже 2 тис смертей від ускладнень даної недуги [107]. Така висока летальність пацієнтів на рак сечового міхура (PCM) спровокована з одного боку несвоєчасною та недосконалою діагностикою, а з іншого боку - недостатньою ефективністю оперативного лікування та існуючих на даний час схем хіміотерапії. Хоча багато випадків PCM діагностуються ще на початкових етапах, коли вражається лише слизовий або підслизовий шар (Ta і T1 стадія), більше 50 % випадків PCM виявляються у важких занедбаних формах. За даними канцер реєстру України в 2008 році показник летальності становив 26,2%, а у 2020 – 4,3 на 100 000 населення [206].

Папілярні пухлини, які обмежені слизовим шаром (Ta), а також ті, які проростають у власну пластинку слизового шару (T1), можуть бути видалені за допомогою трансуретральної резекції (TUR), Під поняттям TUR об'єднується комплекс заходів, направлених на видалення поверхневої пухлини. На нашу думку, саме ці стадії заслуговують більше уваги у зв'язку з тим, що своєчасна діагностика та правильне і ефективне лікування дозволяє зменшити відсоток прогресуванню раку та знизити розвиток ускладнень та зменшити показник летальності.

Кожного року виявляють більш ніж 18 мільйонів нових випадків захворюваності на рак. У середньому кожна п'ята людина має онкологічне захворювання ще не досягнувши 75 років. Данні щодо захворюваності сильно відрізняється відносно різних країн світу, від одного випадку на 10 чоловік в південній та центральній Азії, до 2 випадків на 5 чоловік в Австралії. Але серед 44 мільйонів пацієнтів, яким діагностовано рак протягом п'яти останніх років, - 10 мільйонів померло [24].

Рак сечового міхура не випадково вважають однією з найбільш

небезпечнішою патологією уrogenітального тракту. Кількість випадків захворювання зростає щорічно, а разом з цим зростає і летальність. РСМ за розповсюдженістю посідає почесне 10 місце серед онкологічних патологій у світі [24, 55]. Разом з нирками сечовий міхур відіграє важливу роль, забезпечуючи видільну функцію людини. У зв'язку з тим, що сеча залишається на деякий час в сечовому міхурі, зростає експозиція контакту канцерогенів з епітелієм, які можуть міститися в сечі. І хоча десмосомальна структура стінки сечового міхура не дозволяє в більшості випадків речовинам потрапляти в організм та всмоктуватись, контакт канцерогенів з епітеліальними клітинами може призвести до мутації в клітинах епітеліального та м'язового шарів міхура. В залежності від регіонів світу причини, що призводять до РСМ різні: наприклад, в країнах Африки 10% випадків уrogenітальної інфекції викликані шистосомами, призводить до появи поверхневого раку сечового міхура [123]. В інших країнах найвагомішою причиною РСМ вважають тютюнопаління, чим пояснюється більша частота появи раку сечового міхура серед населення чоловічої статі. З іншого боку, відповідно до літературних даних, поява РСМ пов'язана з рівнем андрогенів [161]. У середньому 80% випадків РСМ виявляється у чоловіків у віці більше 65 років з багаторічним стажем тютюнопаління, 7% випадків – це генетична схильність, 13% - сукупність причин [8, 123].

Проведене нами обстеження пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Подільському регіональному центрі онкології, у період з 2016 по 2021 рік показало, що в Подільському регіоні більш часто на цю патологію страждають особи чоловічої статі (в 6,9 рази більше, ніж жінки), тоді як в Європі це співвідношення знаходиться в межах 1:3 [181]. Щодо вікових особливостей захворювання на рак сечового міхура виявилось, що середній вік пацієнтів чоловічої статі складав $65,48 \pm 8,76$ а жіночої статі $64,42 \pm 11,43$. Загалом ці числа співставляються з багаторічними епідеміологічними дослідженнями, які регулярно проводяться у світі.

Діагностування поверхневого раку є непростю справою тому, що

зазвичай на цьому етапі пухлина не дає про себе знати. Єдиним симптомом у таких хворих є мікрогематурія, на яку хворі часто не звертають уваги. Дізуричні прояви РСМ часто путають з таким захворюванням, як цистит, та лікують консервативно, що пролонгує процес якісного та диференційного діагностування. Щодо лікування РСМ, наразі, в багатьох онкологічних лікарнях у всій країні пацієнтам пропонується хірургічне лікування, що включає в себе трансуретральну резекцію пухлини, мінусом такої тактики лікування є рецидив та повторна резекція в 33-53% випадків [82, 83, 119]. Інший види лікування – це пост операційна хіміотерапія, яка зазвичай поділяється на системну, коли хіміопрепарати вводяться внутрішньовенно курсами, та ад'ювантна терапія – це одноразова інстиляція хіміопрепарату внутрішньоміхурово після проведення ТУР. При призначенні системної хіміотерапії ризик рецидиву дещо зменшується навіть протягом першого року захворювання, однак ризик розвитку побічних ефектів дуже високий. Для проведення системної хіміотерапії використовують декілька схем, однак в кожен із цих схем включають антраглікозидів завдяки їх високій ефективності, незважаючи на цілий ряд небажаних ефектів, починаючи з алопеції та закінчуючи розвитком дилатаційної кардіопатії.

Доксорубіцин протягом багатьох років використовується для лікування раку сечового міхура [60, 111, 118]. Якщо при інвазії пухлини в м'язовий шар виправданою є системна хіміотерапія, то поверхневий рак сечового міхура можна успішно лікувати із використанням інстиляцій препарату в сечовий міхур. Гістологічна структура епітелію завдяки сильним міжклітинним зв'язкам практично повністю попереджає реабсорбцію із сечового міхура [144]. Тобто, інтравезикальне введення хіміопрепаратів має попереджати розвиток побічних реакцій. Доксорубіцин відноситься до групи антрациклінових антибіотиків, який широко використовуються в онкологічній практиці як хіміотерапевтичний засіб при лікуванні пухлин різної локалізації, у тому числі раку сечового міхура [201]. Застосування доксорубіцину супр'яжено з розвитком цілого ряду небажаних ефектів, серед яких важливе місце посідає ураження серця – доксорубіцинова кардіоміопатія. Частота розвитку кардіотоксичних ускладнень за умов прийому

доксорубіцину коливається від 3-48 % і чітко корелює з дозою хіміопрепарату: в дозі 400 мг / м² частота розвитку кардіоміопатії становить 3-5 %, а у дозі 700 мг / м² – 18-48 %. Важливими чинниками, які визначають частоту виникнення доксорубіцинової кардіоміопатії, є наявність у кожного окремого пацієнта кардіоваскулярних факторів ризику або серцево-судинних захворювань [199; 201].

Доксорубіцинова кардіопатія (ДК) – патологічний стан, спровокований прийомом антраглікозидних хіміопрепаратів, який характеризується незворотнім враженням міокарду, що призводить до дилатації правих та лівих відділів серця та важкої серцевої недостатності. Тому контроль безпечності застосування доксорубіцину - одне з пріоритетних завдань хіміотерапії. Оцінка стану серцево-судинної системи проводиться в трьох основних напрямках: біохімічний аналіз, електрофізіологічний (ЕКГ) та функціональний (УЗД). Проведені обстеження в рамках дисертаційного дослідження показали залежність розвитку кардіотоксичності доксорубіцину від вибору методу доставки цього препарату в організм, більше того, визначено тригерні терміни лікування, при яких обов'язково необхідно оцінювати діяльність серцево-судинної системи на біохімічному та електрофізіологічному рівнях [75]. Таким чином, дослідження показали, що в першій групі хворих (контроль), які отримували лише хірургічне лікування і не отримували доксорубіцин, анамнестичних, лабораторних та інструментальних даних, які б вказували на серцево-судинні порушення, не виявлено. Уже після першої хіміотерапії в групі пацієнтів СХД близько 27 % мали скарги сбоку серцево-судинної системи. Та до кінця лікування майже половина пацієнтів відзначала біль у ділянці серця та прискорене серцебиття, середня ЧСС підвищилася з 68,11 до 75,03. При цьому комплекс QRS розширений на 17,6 %. Водночас у пацієнтів першої (контроль) та третьої груп ЛХД змін на ЕКГ не спостерігалось.

Розвиток кардіотоксичності на тлі застосування доксорубіцину за онкопатології досить часто обмежує можливості його використання ще до досягнення оптимального протипухлинного ефекту, а інколи є причиною повної

відміни хіміопрепарату [199]. Тому на сьогодні актуальним залишається питання оптимізації хіміотерапевтичного лікування доксорубіцином, зокрема за умов раку сечового міхура. Одним із шляхів вирішення цього питання є заміна системної хіміотерапії доксорубіцином на локальне введення препарату в сечовий міхур. У попередньому клінічному розділі показано, що одноразове локальне застосування доксорубіцину в комплексній хіміотерапії поверхневого раку сечового міхура за ефективністю (частотою рецидивів протягом одного року) співставлялось, а за кардіотоксичністю – поступалось його багаторазовому системному застосуванню. Виникає питання щодо кардіотоксичності серійного локального введення доксорубіцину в сечовий міхур, порівняно з його багаторазовим системним використанням. Метою цього розділу було оцінити біохімічні та електрофізіологічні параметри функціонування міокарду щурів за багаторазової локальної та системної хіміотерапії доксорубіцином. Задля вирішення поставленої мети ми оцінили основні патохімічні механізми пошкодження міокарду (запалення, фіброгенез, апоптоз, ендотеліальну дисфункцію, оксидативний та нітрозативний стрес) та зміни електричної активності серця (за результатами ЕКГ) у щурів на тлі серійної системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином. Детальна методика експерименту наведена в розділі 2 (دوزи, шляхи та тривалість введення доксорубіцину). Біохімічні та електрофізіологічні дослідження були проведені через тиждень після введення останньої п'ятої дози хіміопрепарату (станом на 35 добу після початку експерименту).

Експериментальне дослідження полягало у вивченні впливу на серце доксорубіцину при системному та локальному способах його введення. Для виконання поставлених завдань, в першу чергу, необхідно було обрати моделі серійного введення препарату в експерименті.

У літературі описана зовсім невелика кількість експериментальних моделей для дослідження доксорубіцин-індукованої кардіомаопатії [14, 89]. Всі вони значно різняться параметрами введення препарату такими, як дозування та кратність його введення. На нашу думку, велика кількість відмінностей у

отриманих результатах досліджень доксорубіцинової кардіоміопатії пов'язана саме із різноманітністю способів дозування та кратності системного (внутрішньовенного або інтраперитонеального) введення доксорубіцину. Саме тому, на нашу думку, важливим завданням є стандартизація методики моделювання доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії, щоб отримати модель патологічного стану подібну до такої, що виникає у клінічній практиці. При цьому даних про розвиток ураження серцево-судинної системи за локального введення антрацикліну гризунам немає.

Проаналізувавши сучасні методики та не знайшовши такої, що цілком відповідала б поставленим вимогам, ми вирішили відштовхуватися від доведено ефективних лікувальних стратегій та спробувати створити власний експериментальний спосіб моделювання доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії.

Запропонована нами методика полягала у інтраперитонеальному введенні доксорубіцину у дозі 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

Доза 5 мг/кг була визначена шляхом перерахунку середньотерапевтичної дози препарату для людини при лікуванні поверхневого раку сечового міхура. Перерахунок здійснювали за методикою запропонованою Anroop B. Nair та Shery Jacob [124].

Для дослідження системного та локального впливу препарату при його інтравезикальному введенні необхідно виконувати серійні інстиляції. Слід відмітити, що в літературі немає чіткого опису методики серійного введення речовин у сечовий міхур в умовах експерименту на щурах. Зазвичай, досліджувані сполуки вводили катетером через сечовивідні шляхи, що припустимо для одноразового введення, а за умов повторюваності може інфікувати тварин, травмувати стінки і приводити до летальності. Тобто, жодна із даних методик не адаптована до серійного застосування [100, 134]. Крім того, в літературі відсутня валідована методика проведення пункції сечового міхура з подальшою фіксацією катетера для серійного введення лікарських засобів. Нами не було знайдено методики, яка б легко відтворювалася та задовольняла основну

вимогу – можливість серійного введення лікарських засобів в сечовий міхур без розвитку ускладнень, пов'язаних із його цілісністю.

Саме тому одним із завдань роботи було розробка такої методики. Для виконання цього завдання нами послідовно були запропоновані п'ять методик, які, на нашу думку, могли б бути використані для реалізації мети даного дослідження.

Всі досліди виконували із розрахунку, що даним способом у майбутньому необхідно буде вводити інтравезикально препарат цитостатичної дії доксорубіцин серією із 5 введень з інтервалом між введеннями 7 днів. Тобто, методика повинна враховувати агресивну дію препарату на стінку сечового міхура.

Першою запропонованою методикою була ретроградна катетеризація сечового міхура під наркозом. Недоліком даної методики є її травматичність – кожне введення катетера супроводжується травматизацією слизової оболонки сечівника та пов'язаними із цим больовими відчуттями. Тому виконання даної методики відбувалося лише під загальною анестезією. Хоча зазначена методика є нескладною для виконання, проте серію із 5 інтравезикальних введень препарату не вдалося виконати жодному із піддослідних щурів. Виконанню маніпуляції перешкоджав набряк слизової оболонки сечівника, який виник через попередні травми та токсичної дії доксорубіцину на травмовану слизову. На нашу думку, дана методика може бути застосована для серійного інтравезикального введення менш токсичних препаратів, ніж доксорубіцин, коли хімічний вплив на слизову оболонку сечівника не викликатиме значного її набряку. Проте винесена гіпотеза потребує виконання подальших експериментальних досліджень.

Другою запропонованою методикою був спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів. Дана методика також потребує застосування загального знеболення, так як для визначення точки транскутанної пункції необхідно надати щуру горизонтального положення на спині. Крім того, рефлекторні рухи піддослідної тварини у відповідь на пункцію можуть призвести до зміщення

основних орієнтирів та пошкодження внутрішніх органів. При виконанні зазначеної методики, як і попередньої, серію із 5 інтравезикальних введень препарату не вдалося виконати жодному із піддослідних щурів. Агресивна цитостатична дія доксорубіцину перешкоджала закриттю пункційного отвору. Як і в попередньому випадку, дана методика може бути корисна для досліджень менш токсичних препаратів, а отже потребує проведення відповідних досліджень.

Третьою запропонованою методикою була інтраопераційна пункція сечового міхура. Хоч герметизація сечового міхура колагеновою пластиною після пункції попереджає витікання препарату в черевну порожнину, проте сама пластина є місцем адгезії клітин та тканин оточуючих органів, що сприяє формуванню спайкового конгломерату. Як показало дослідження, за допомогою даного способу можна виконати серію не більш як із 3 інтравезикальних ін'єкцій. Проте необхідність повторних оперативних втручань із значним травмуванням передньої черевної стінки та внутрішніх органів вимагала продовження наукового пошуку у даному напрямку.

Четвертою запропонованою методикою був спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті. Виведення сечового міхура із черевної порожнини, теоретично, мало допомогти уникнути формування спайкових конгломератів, повторних оперативних втручань та застосування наркозу для кожного введення препарату. Фіксація сечового міхура у підшкірній клітковині відбулася, як і планувалося, у місці закриття пункційного отвору сечового міхура колагеновою пластиною. Проте друга пункція була виконана на віддалі від місця прикріплення колагенової пластини, що й спричинило підтікання доксорубіцину із формуванням норичі та сечового затьоку у підшкірній клітковині. Даних ускладнень можливо вдалося б уникнути, якби колагенова пластина була більших розмірів та покривала і, відповідно, фіксувала всю передню стінку сечового міхура. Дана методика може бути корисною при дослідженні менш токсичних препаратів, ніж доксорубіцин, що також потребує подальших експериментальних досліджень.

П'ятою запропонованою методикою був спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів із використанням спеціального катетеру. Дана методика була єдиною із запропонованих, яка відповідала всім поставленим завданням. Так, серія із 5 інтравезикальних введень доксорубіцину була виконана. При цьому післяопераційних ускладнень як з боку післяопераційної рани, так і з боку черевної порожнини не було в жодному випадку. Інтравезикальне введення доксорубіцину не потребувало загальної анестезії та виконувалося без будь-яких технічних труднощів на всіх термінах дослідження. Жодного випадку самостійного вилучення катетера щуром не спостерігалось. Єдиним недоліком даної методики, на нашу думку, було закриття просвіту катетера білковими та сольовими нашаруваннями. Проте ускладнення ліквідувалося без особливих технічних труднощів. Дана методика може бути застосована для експериментального дослідження ефективності інтравезикального застосування хіміотерапевтичних препаратів при поверхневому раку сечового міхура.

На вищевказаних моделях системного та локального серійного введення доксорубіцину проводились всі наступні дослідження.

Дослідження біохімічного маркера метаболізму колагену в тканинах серця, а саме вільного гідроксипроліну, показало, що у щурів на тлі системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином проходило ремоделювання сполучної тканини в серці, виразність якого залежало від шляху введення хіміопрепарату. Так, при системному введенні препарату реєструвалась висока активність фіброгенезу в серці, про що доказово свідчило вірогідне зростання середньої величини вмісту вільного гідроксипроліну порівняно з відповідним показником контрольної групи. Кілька досліджень, які були знайдені нами у науковій літературі, підтвердили наявність процесів фіброгенезу в міокарді при системному введенні доксорубіцину [30, 101]. Локальна хіміотерапія доксорубіцином супроводжувалась достовірно меншою активністю фіброгенезу в серці, ніж системне введення хіміопрепарату.

Активність апоптозу клітин міокарду вивчали на основі визначення рівня

каспази-3 – проапоптичного ферменту, який безпосередньо залучений до фрагментації ДНК та загибелі клітин шляхом апоптозу. Виявилось, що введення доксорубіцину супроводжувалось індукцією апоптозу клітин міокарду, причому виразність порушень залежало від способу введення хіміопрепарату. У тварин, які отримували системну хіміотерапію доксорубіцином, відмічалось вірогідне збільшення рівня каспази-3 в міокарді, відносно такого показника в контрольній групі тварин. Загибель клітин міокарду за механізмами апоптозу була підтверджена рядом досліджень [38, 164]. Проведення локальної хіміотерапії доксорубіцином викликало менш виразну індукцію апоптозу клітин серця, порівняно зі системною терапією.

Оцінку активності локального запалення в серці проводили шляхом визначення кардіального рівня прозапального цитокіну TNF- α . З'ясувалось, що серійне системне та локальне введення доксорубіцину супроводжувалось розвитком запального процесу в міокарді, активність якого залежало від обраного способу терапії. Серійне системне введення доксорубіцину супроводжувалось виразною індукцією запальної реакції в міокарді, доказом чого було збільшення вмісту TNF- α , порівняно з відповідним середнім показником групи контролю. Аналогічні дані були отримані й іншими дослідниками при вивченні розвитку доксорубіцин-індукованого запального процесу [52, 95]. За багаторазового локального застосування доксорубіцину активність локального запалення в міокарді була вірогідно меншою, ніж за системного використання хіміопрепарату.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що введення доксорубіцину супроводжувалось розвитком фіброгенезу, запалення та активацією апоптозу в міокарді, причому за системного його застосування виразність вказаних патобіохімічних порушень достовірно перевищувала таку при локальному його використанні.

При вивченні впливу системної та локальної хіміотерапії доксорубіцином на біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції, нітрозативного та оксидативного стресу в міокарді щурів були отримані наступні дані.

Спершу ми оцінили функціональний стан ендотелію за активністю ендотеліальної ізоформи NO-синтази в міокарді щурів дослідних груп і встановили, що застосовані види хіміотерапії доксорубіцином статистично достовірно відрізнялись між собою за ступенем розвитку ендотеліальної дисфункції. Курсове введення доксорубіцину інтраперитонеально викликало виразні порушення ендотеліальної функції, про що доказово свідчило статистично достовірне зниження середньої величини активності ендотеліальної ізоформи NO-синтази в серці, порівняно з відповідним показником контрольної групи. Ендотелінова дисфункція, як один із механізмів розвитку доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії, була неодноразово описана у літературі [67, 169]. За внутрішньоміхурового курсового введення доксорубіцину виразність ендотеліальної дисфункції була вірогідно меншою, ніж за системного його застосування.

Визначення інтенсивності нітрозативного стресу проводили на основі аналізу активності індукбельної ізоформи NO-синтази в міокарді щурів дослідних груп. За системної хіміотерапії доксорубіцином відмічалось вірогідне збільшення активності індукбельної ізоформи NO-синтази в міокарді, відносно такого показника в контрольній групі тварин. Проведення локальної хіміотерапії доксорубіцином викликало менш виразну індукцію нітрозативного стресу в міокарді, порівняно зі системною терапією.

Дослідження активності вільнорадикального окиснення ліпідів в міокарді за рівнем малонового діальдегіду показало, що серійне системне та внутрішньоміхурове введення доксорубіцину викликало різний ступінь активації процесів пероксидації ліпідів, що залежало від обраного виду хіміотерапії. Серійне системне введення доксорубіцину супроводжувалось гіперактивацією ліпопероксидації в міокарді, доказом чого було збільшення середнього показника вмісту МДА, порівняно з групою контролю. За багаторазового локального застосування доксорубіцину активність вільнорадикального окиснення ліпідів в міокарді була вірогідно меншою, ніж за системного використання хіміопрепарату.

Також нами досліджено активність процесів окисної модифікації білків за рівнем карбонільних груп протеїнів у міокарді щурів дослідних груп. Виявилось, що ступінь активації процесів пероксидації білків у міокарді має чітку залежність від способу введення. Системне введення доксорубіцину викликає інтенсифікацію вільнорадикального окиснення протеїнів у міокарді, що підтверджується вірогідним зростанням КГП, порівняно з групою контролю. Внутрішньоміхурове застосування хіміопрепарату спричиняє достовірно меншу активацію окисної деградації протеїнів, ніж його системне використання.

Порушення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та окисної модифікації білків при системному застосуванні доксорубіцину та розвитку доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії були неодноразово описані в науковій літературі та корелюють із отриманими нами даними [52, 77].

Результати проведеного дослідження засвідчили, що системне та локальне введення доксорубіцину супроводжувалось розвитком ендотеліальної дисфункції, активацією нітрозативного та оксидативного стресу в міокарді. Масштабність вказаних патофізіологічних та молекулярних пертурбацій була достовірно більшою за системного введення доксорубіцину, ніж за внутрішньоміхурового використання хіміопрепарату.

Ступінь пошкодження міокарду піддослідних тварин вивчали шляхом визначення активності ферментів КФК, ЛДГ та АСТ в сироватці крові.

Проведені дослідження показали, що серійне системне застосування доксорубіцину супроводжувалось цитолізом кардіоміоцитів, доказом чого було вірогідне зростання активності ферментів КФК, ЛДГ та АСТ в сироватці крові. Динаміка змін основних біохімічних маркерів пошкодження міокарда також характеризувала доксорубіцинову кардіотоксичність, як хронічний процес [78, 94, 173].

Натомість за внутрішньоміхурового введення доксорубіцину не зафіксовано вірогідних ознак кардіоцитолізу (сироваткова активність ферментів КФК, ЛДГ та АСТ достовірно не відрізнялась від контролю).

При дослідженні змін показників електрофізіологічної діяльності серця

при системному введенні доксорубіцину мали місце достовірні збільшення частоти серцевих скорочень, зниження амплітуди зубця R та збільшення ширини комплексу QRST. Натомість, спостерігалася відсутність достовірних зміни амплітуди зубців P та T, а також ширини комплексу QRS. Подібна динаміка змін електрофізіологічної активності серця спостерігалася і у ряді досліджень, описаних у науковій літературі, як при вивченні її у людей [34, 57, 116], так і у піддослідних тварин [132, 163].

Зміни показників ЕКГ при інтравезикальному введенні доксорубіцину характеризувалися значно меншою виразністю, ніж при системному введенні. Так, збільшення частоти серцевих скорочень, зниження амплітуди зубця R та збільшення ширини комплексу QRST були значно менш виразними. Аналогічно до показників при системному введенні препарату, достовірні зміни амплітуди зубців P та T, а також ширини комплексу QRS не спостерігалися навіть наприкінці дослідження.

Загалом, серййне введення доксорубіцину у середньотерапевтичних дозах за запропонованою методикою викликало зміни в міокарді експериментальних тварин аналогічні до змін у серці людей, що проходять хіміотерапію даним препаратом. Наявність змін, таких як гіпертрофія частини кардіоміоцитів на фоні їх загальної гіпотрофії, інтерстиціальний фіброз, зміни показників електрофізіологічної діяльності серця, дозволяють інтерпретувати патологічний процес у серці експериментальних тварин як дилатаційну кардіоміопатію, а зміни біохімічних маркерів ураження міокарда свідчать про хронізацію процесу. У той же час, отримані нами дані патоморфологічного, електрофізіологічного та біохімічного досліджень свідчать про незначний кардіотоксичний вплив доксорубіцину при його внутрішньоміхуровому введенні, що, в цілому, корелює із літературними даними, що описують клінічну ефективність даного способу введення [32, 37, 60, 85, 154, 179].

У цілому, аналізуючи дані гістоморфологічного та гістоморфометричного дослідження міокарда, можна зробити висновок - у всіх тварин при введенні доксорубіцину мало місце, насамперед, порушення кровообігу в серцевому м'язі

на рівні гемомікроциркуляції, що, в свою чергу, призвело до пошкодження (в основному – дистрофії), переважної гіпотрофії кардіоміоцитів, інтерстиціального набряку та фіброзу. Отримані результати збігалися із даними інших дослідників [63, 153].

Так, під час проведення системної хіміотерапії у тварин відмічалися виражені зміни міокарда. Наприклад, трикратне розширення зони ендомізію, як наслідок капілярного повнокрів'я та набряку, у порівнянні з тваринами інтактної групи. На кінець експерименту у тварин дослідної групи зберігалось розширення зони ендомізію до $7,24 \pm 0,08$ мкм, в основному через інтерстиціальний фіброз. Само собою, розширення зони інтерстицію через фіброз свідчить, насамперед, про те, що в міокарді мала місце значна гіпоксемія з ушкодженням (в тому числі загибеллю) кардіоміоцитів, активацією інтерстиціального та замісного колагеноутворення. Наявність вище вказаних змін, таких як гіпертрофія частини кардіоміоцитів на фоні їх загальної гіпотрофії, інтерстиціальний фіброз, дають нам підставу стверджувати про розвиток у експериментальних тварин ділятаційної кардіоміопатії.

Аналізуючи отримані нами данні гістоморфологічного та гістоморфометричного дослідження міокарда щурів із серійним інтравезикальним введенням доксорубіцину, можна зробити висновок, що на кінець експерименту, у тварин гістоморфологічно зберігалися патологічні зміни міокарда (розлади кровообігу з явищами стромального так і внутрішньоклітинного набряку, патологічно змінені кардіоміоцити, розсіяні лімфогістіоцитарні елементи та вогнищевий фіброз в стромі), проте ступінь їх виразності та поширеності був незначний. На кінець експерименту три із чотирьох досліджуваних показників достовірно відрізнялися від аналогічних показників у контрольній групі. Так, діаметр кардіоміоцитів був достовірно менший, а ширина зон ендомізію та перимізію – достовірно більшими за нормальні значення. У той же час діаметр ядер кардіоміоцитів достовірно не відрізнявся від значень у контрольній групі.

Хоча наявність вищевказаних змін дає нам підставу стверджувати про

розвиток (під впливом введення доксорубіцину) у експериментальних тварин ділятаційної кардіоміопатії, проте нормалізація діаметра ядер кардіоміоцитів на кінець експерименту частково свідчить про нормальну функціональну активність кардіоміоцитів. Крім того, зміни діаметру кардіоміоцитів та ширини зон ендомізію і перимізію були менш виразними, ніж описані нами раніше зміни у міокарді щурів при системному введенні доксорубіцину.

Таким чином, результати проведеного комплексного дослідження впливу системного та локального введення доксорубіцину на процеси фіброгенезу, запалення та апоптозу в міокарді щурів були отримані відповідні дані.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального завдання медицини – клініко-експериментальне обґрунтування зменшення кардіотоксичності доксорубіцину за умов його серійного внутрішньоміхурового застосування на основі вивчення морфофункціонального стану серця, біохімічних та електрофізіологічних параметрів функціонування міокарду з метою оптимізації способів післяопераційної терапії поверхневого раку сечового міхура.

1. Рецидив захворювання у пацієнтів з поверхневим раком сечового міхура без післяопераційної поліхіміотерапії реєструвався більш як 50% випадків, тоді як за застосування доксорубіцину цей показник був нижчим на 31,22 %, а скарги з боку серцево-судинної системи у хворих в групі з системним введенням доксорубіцину виникали на 12,53 % частіше, ніж за умов внутрішньоміхурового введення антрацикліну. Кардіотоксичність доксорубіцину більшою мірою (у співвідношенні 7:1) переважала у чоловіків.

2. Внутрішньоміхурове лікування доксорубіцином у пацієнтів з поверхневим раком сечового міхура не викликало патологічних змін на електрокардіограмі та УЗД (основні параметри практично не відрізнялась від контрольної групи пацієнтів, які не отримували доксорубіцин), тоді як системне застосування доксорубіцину призводить до суттєвого зростання частоти серцевих скорочень на 13,84 % та тривалості комплексу QRS на 17,6 %, порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), зростання кінцевого діастолічного об'єму на 32,47 % відносно вихідних значень у даній групі та на 42,15 % відносно аналогічного показника групи контролю ($p < 0,05$); зменшення середнього показника фракції викиду статистично ($p < 0,001$) на 17,64% порівняно з контролем та з таким показником на початку лікування.

3. Розроблено та стандартизовано модель внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у щурів шляхом транскутанної інтраопераційної

пункції сечового міхура з подальшим введенням та фіксацією катетера для серійного введення лікарських засобів.

4. Локальне застосування доксорубіцину не супроводжується вірогідними змінами на ЕКГ у експериментальних тварин, порівняно і щурами контрольної групи, тоді як використання системного введення доксорубіцину спричиняє порушення електричної активності серця, що виявляється у вірогідному зростанні ЧСС на 39,5 % ($p < 0,05$), розширенні комплексу QRST на 36,1 % ($p < 0,05$) та зменшенні амплітуди зубця R на 62,2 % ($p < 0,05$), відносно показників контрольної групи.

5. За локального серійного введення доксорубіцину виразність патофізіологічних та молекулярних порушень є вірогідно меншою, порівняно з системним введенням хіміопрепарату. Локальне введення доксорубіцину не спричиняє виразного кардіоцитолізу (сироваткові активності ЛДГ, КФК та АСТ вірогідно не відрізняються від контролю) та супроводжується в міокарді достовірно меншою активністю запального процесу (вміст TNF- α - $165 \pm 6,43$ пг/мг протеїну проти $210 \pm 7,45$ пг/мг протеїну за системного введення, $p < 0,05$), фіброгенезу (рівень вільного гідроксипроліну - $3,69 \pm 0,14$ мкг/г тканини проти $5,12 \pm 0,19$ мкг/г тканини за системного введення, $p < 0,05$), ендотеліальної дисфункції (активність eNOS - $4,25 \pm 0,29$ пмоль / хв · мг протеїну проти $3,25 \pm 0,23$ пмоль/хв · мг протеїну за системного введення, $p < 0,05$), апоптозу (рівень каспази-3 - $0,864 \pm 0,043$ нг/мг протеїну проти $1,52 \pm 0,10$ нг/мг протеїну за системного введення, $p < 0,05$) та оксидативного стресу (вміст малонового діальдегіду $20,4 \pm 0,53$ нмоль/мг протеїну проти $42,4 \pm 1,41$ нмоль/мг протеїну за системного введення, $p < 0,05$).

6. При внутрішньоміхуровому введенні доксорубіцину у тварин відмічалися патологічні зміни міокарда (розлади кровообігу з явищами стромального так і внутрішньо-клітинного набряку, патологічно змінені кардіоміоцити, розсіяні лімфо-гістіоцитарні елементи та вогнищевий фіброз в стромі), проте ступінь їх виразності та поширеності був значно меншими ніж при системному введенні доксорубіцину. Ширина порожнини правого та лівого

шлуночків серця у тварин за серійного локального внутрішньоміхурового введення – лише в 2,71 та 3,12 рази, порівняно з контрольними тваринами ($p < 0,05$), тоді як за системного введення доксорубіцину ці показники перевищували такі в контрольній групі тварин в 5,7 та 4,59 рази ($p < 0,05$), відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Аналіз результатів експериментальних досліджень щодо зниження кардіотоксичності доксорубіцину за серійного внутрішньоміхурового уведення дозволяє рекомендувати проведення доклінічних досліджень кардіотоксичності цього препарату на тлі поверхневого раку сечового міхура з метою визначення перспективності зазначеного шляху його застосування і подальшого впровадження цього в клінічну практику у пацієнтів з поверхневим раком сечового міхура.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abratt, R. P., Pontin, A. R., & Barnes, R. D. (1994). Neo-adjuvant chemotherapy and radical irradiation for locally advanced bladder cancer--a phase 2 study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 20(5), 576–579.
2. Agrawal, M. S., Agrawal, M., Bansal, S., Agarwal, M., Lavania, P., & Goyal, J. (2007). The safety and efficacy of different doses of bacillus Calmette Guérin in superficial bladder transitional cell carcinoma. *Urology*, 70(6), 1075–1078.
3. Akaza, H., Isaka, S., Koiso, K., Kotake, T., Machida, T., Maru, A., Matsumura, Y., Nijima, T., Obata, K., & Ohe, H. (1987). Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. Prospective, randomized, controlled studies of the Japanese Urological Cancer Research Group. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 20 Suppl, S91–S96.
4. Akaza, H., Koiso, K., Kotake, T., Matsumura, Y., Isaka, S., Machida, T., Obata, K., Ohashi, Y., Ohe, H., & Ohi, Y. (1992). Long-term results of intravesical chemoprophylaxis of superficial bladder cancer: experience of the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 30 Suppl, S15–S20.
5. Al Hussain, T. O., & Akhtar, M. (2013). Molecular basis of urinary bladder cancer. *Advances in anatomic pathology*, 20(1), 53–60.
6. Ali-el-Dein, B., el-Baz, M., Aly, A. N., Shamaa, S., & Ashamallah, A. (1997). Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *The Journal of urology*, 158(1), 68–74.
7. Ali-el-Dein, B., Nabeeh, A., el-Baz, M., Shamaa, S., & Ashamallah, A. (1997). Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumours: a prospective, randomized controlled study. *British journal of urology*, 79(5),

731–735.

8. Al-Zalabani, A. H., Stewart, K. F., Wesselius, A., Schols, A. M., & Zeegers, M. P. (2016). Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *European journal of epidemiology*, *31*(9), 811–851.

9. Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Znaor, A., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European urology*, *71*(1), 96–108.

10. Arcamone F. (1985). Properties of antitumor anthracyclines and new developments in their application: Cain memorial award lecture. *Cancer research*, *45*(12 Pt 1), 5995–5999.

11. Argenziano, M., Gigliotti, C. L., Clemente, N., Boggio, E., Ferrara, B., Trotta, F., Pizzimenti, S., Barrera, G., Boldorini, R., Bessone, F., Dianzani, U., Cavalli, R., & Dianzani, C. (2020). Improvement in the Anti-Tumor Efficacy of Doxorubicin Nanosponges in In Vitro and in Mice Bearing Breast Tumor Models. *Cancers*, *12*(1), 162.

12. Armenian, S. H., Hudson, M. M., Mulder, R. L., Chen, M. H., Constine, L. S., Dwyer, M., Nathan, P. C., Tissing, W. J., Shankar, S., Sieswerda, E., Skinner, R., Steinberger, J., van Dalen, E. C., van der Pal, H., Wallace, W. H., Levitt, G., Kremer, L. C., & International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (2015). Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet. Oncology*, *16*(3), e123–e136.

13. Asahi, T., Matsumura, Y., Tanahashi, T., Yoshimoto, J., Kaneshige, T., Fujita, Y., & Ohmori, H. (1980). The effects of intravesical instillation of Thio-Tepa on the recurrence rate of bladder tumors. *Acta medica Okayama*, *34*(1), 43–49.

14. Aygun, H., & Gul, S. S. (2019). Cardioprotective effect of melatonin and agomelatine on doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model: an electrocardiographic, scintigraphic and biochemical study. *Bratislavske lekarske listy*, *120*(4), 249–255.

15. Azhar, R. A., Nassir, A. M., Saada, H., Munshi, S., Alghamdi, M. M., Bugis,

A. M., & Elkoushy, M. A. (2021). High-Grade Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: When to Move to Early Radical Cystectomy?. *Cureus*, *13*(11), e19399.

16. Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R., Kaasinen, E., Böhle, A., Palou-Redorta, J., Rouprêt, M., & European Association of Urology (EAU) (2011). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *European urology*, *59*(6), 997–1008.

17. Bansal, N., Adams, M. J., Ganatra, S., Colan, S. D., Aggarwal, S., Steiner, R., Amdani, S., Lipshultz, E. R., & Lipshultz, S. E. (2019). Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-oncology (London, England)*, *5*, 18.

18. Barbosa, R. R., Bourguignon, T. B., Torres, L. D., Arruda, L. S., Jacques, T. M., Serpa, R. G., Calil, O. A., & Barbosa, L. F. M. (2018). Anthracycline-associated cardiotoxicity in adults: systematic review on the cardioprotective role of beta-blockers. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, *64*(8), 745–754.

19. Bates, A. D., & Maxwell, A. (2005). *Dna topology*. Oxford University Press, 125–144.

20. Bellmunt, J., Ribas, A., Albanell, J., Bermejo, B., Vera, R., De Torres, J. A., Morote, J., Lopez-Pacios, M. A., Banus, J. M., Rovirosa, A., Carulla, J., & Sole, L. A. (1996). M-CAVI, a neoadjuvant carboplatin-based regimen for the treatment of T2-4N0M0 carcinoma of the bladder. *American journal of clinical oncology*, *19*(4), 344–348.

21. Bhanvadia S. K. (2018). Bladder Cancer Survivorship. *Current urology reports*, *19*(12), 111.

22. Bouffieux, C., Kurth, K. H., Bono, A., Oosterlinck, W., Kruger, C. B., De Pauw, M., & Sylvester, R. (1995). Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *The Journal of urology*, *153*(3 Pt 2), 934–941.

23. Brausi, M., Collette, L., Kurth, K., van der Meijden, A. P., Oosterlinck, W., Witjes, J. A., Newling, D., Bouffoux, C., Sylvester, R. J., & EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group (2002). Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *European urology*, *41*(5), 523–531.
24. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *68*(6), 394–424.
25. Burnand, K. G., Boyd, P. J., Mayo, M. E., Shuttleworth, K. E., & Lloyd-Davies, R. W. (1976). Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *British journal of urology*, *48*(1), 55–59.
26. Byar, D., & Blackard, C. (1977). Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology*, *10*(6), 556–561.
27. Cacciari, N., Martoni, A., Rossi, A. P., Turci, P., Lelli, G., Martinelli, A., Maver, P., Corrado, F., Mannini, D., Reggiani, A., Concetti, S., Martelli, A., Melotti, B., Cricca, A., Zamagni, C., & Pannuti, F. (1996). A new regimen of cisplatin, epirubicin and methotrexate (PEM-3) as primary chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *Tumori*, *82*(4), 364–368.
28. Cardinale, D., Iacopo, F., & Cipolla, C. M. (2020). Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *7*, 26.
29. Cardinale, D., Sandri, M. T. (2015). Detection and monitoring of cardiotoxicity by using biomarkers: Pros and cons: Remarks on the international colloquium on cardioncology. *Progress in Pediatric Cardiology*, *39*(2A), 77–84.
30. Cascales, A., Pastor-Quirante, F., Sánchez-Vega, B., Luengo-Gil, G., Corral, J., Ortuño-Pacheco, G., Vicente, V., & de la Peña, F. A. (2013). Association of anthracycline-related cardiac histological lesions with NADPH oxidase functional

polymorphisms. *The oncologist*, 18(4), 446–453.

31. Cassell, A., Yunusa, B., Jalloh, M., Mbodji, M. M., Diallo, A., Ndoye, M., Diallo, Y., Labou, I., Niang, L., & Gueye, S. M. (2019). Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Review of the Current Trend in Africa. *World journal of oncology*, 10(3), 123–131.

32. Chai, M., Wientjes, M. G., Badalament, R. A., Burgers, J. K., & Au, J. L. (1994). Pharmacokinetics of intravesical doxorubicin in superficial bladder cancer patients. *The Journal of urology*, 152(2 Pt 1), 374–378.

33. Champoux J. J. (2001). DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annual review of biochemistry*, 70, 369–413.

34. Chatterjee, K., Zhang, J., Honbo, N., & Karliner, J. S. (2010). Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology*, 115(2), 155–162.

35. Chechile, G., Montie, J., Pontes, J. E. (1990). Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Prog Clin Biol Res*, 353, 153–160.

36. Chen, C., Jiang, L., Zhang, M., Pan, X., Peng, C., Huang, W., & Jiang, Q. (2019). Isodunnianol alleviates doxorubicin-induced myocardial injury by activating protective autophagy. *Food & function*, 10(5), 2651–2657.

37. Cheng, C. W., Chan, P. S., Chan, L. W., Chan, C. K., Ng, C. F., & Lai, M. M. (2005). 17-year follow-up of a randomized prospective controlled trial of adjuvant intravesical doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 31(3), 204–211.

38. Christidi, E., & Brunham, L. R. (2021). Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell death & disease*, 12(4), 339.

39. Christowitz, C., Davis, T., Isaacs, A., van Niekerk, G., Hattingh, S., & Engelbrecht, A. M. (2019). Mechanisms of doxorubicin-induced drug resistance and drug resistant tumour growth in a murine breast tumour model. *BMC cancer*, 19(1), 757.

40. Cochera, F., Dinca, D., Bordejevic, D. A., Citu, I. M., Mavrea, A. M., Andor, M., Trofenciuc, M., & Tomescu, M. C. (2018). Nebivolol effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer management and research*, 10, 2071–

2081.

41. Compérat, E. M., Burger, M., Gontero, P., Mostafid, A. H., Palou, J., Rouprêt, M., van Rhijn, B. W. G., Shariat, S. F., Sylvester, R. J., Zigeuner, R., & Babjuk, M. (2019). Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". *European urology focus*, 5(3), 457–466.

42. Compérat, E., Varinot, J., Moroch, J., Eymerit-Morin, C., & Brimo, F. (2018). A practical guide to bladder cancer pathology. *Nature reviews. Urology*, 15(3), 143–154.

43. Cumberbatch, M. G. K., Foerster, B., Catto, J. W. F., Kamat, A. M., Kassouf, W., Jubber, I., Shariat, S. F., Sylvester, R. J., & Gontero, P. (2018). Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *European urology*, 73(6), 925–933.

44. Cumberbatch, M. G. K., Jubber, I., Black, P. C., Esperto, F., Figueroa, J. D., Kamat, A. M., Kiemeny, L., Lotan, Y., Pang, K., Silverman, D. T., Znaor, A., & Catto, J. W. F. (2018). Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European urology*, 74(6), 784–795.

45. Cumulative Index to IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. (1986). *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*, 39, 379–403.

46. D'Amore, C., Gargiulo, P., Paolillo, S., Pellegrino, A. M., Formisano, T., Mariniello, A., Della Ratta, G., Iardino, E., D'Amato, M., La Mura, L., Fabiani, I., Fusco, F., & Perrone Filardi, P. (2014). Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World journal of radiology*, 6(7), 486–492.

47. De Nunzio, C., Giannatempo, P., Passalacqua, R., Fiorini, E., Luccarini, I., & Brigido, A. (2020). Epidemiology and unmet needs of bladder cancer in Italy: a critical review. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 72(1), 1–12.

48. Dimanche-Boitrel, M. T., Genne, P., Duchamp, O., & Chauffert, B. (1994). Confluence dependent resistance (CDR) to doxorubicin and E-cadherin expression in

murine mammary cells. *Cancer letters*, 85(2), 171–176.

49. Dioun, S. M., Vilardo, N., Goldberg, G. L., & Gressel, G. M. (2019). Necessity of routine cardiac evaluation in patients receiving pegylated liposomal doxorubicin for gynecologic cancer. *Gynecologic oncology*, 155(2), 301–304.

50. Dobruch, J., & Oszczudłowski, M. (2021). Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(8), 749.

51. Dugbartey, G. J., Peppone, L. J., & de Graaf, I. A. (2016). An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. *Toxicology*, 371, 58–66.

52. Fabiani, I., Aimo, A., Grigoratos, C., Castiglione, V., Gentile, F., Saccaro, L. F., Arzilli, C., Cardinale, D., Passino, C., & Emdin, M. (2021). Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart failure reviews*, 26(4), 881–890.

53. Faheem, A. R., Bokhari, T. H., Roohi, S., Mushtaq, A., & Sohaib, M. (2013). (99m)Tc-daunorubicin a potential brain imaging and theranostic agent: synthesis, quality control, characterization, biodistribution and scintigraphy. *Nuclear medicine and biology*, 40(1), 148–152.

54. Fatima, N., Zaman, M. U., Hashmi, A., Kamal, S., & Hameed, A. (2011). Assessing adriamycin-induced early cardiotoxicity by estimating left ventricular ejection fraction using technetium-99m multiple-gated acquisition scan and echocardiography. *Nuclear medicine communications*, 32(5), 381–38

55. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 10.1002/ijc.33588. Advance online publication.

56. Ferley J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. *GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

57. Finocchiaro, G., Merlo, M., Sheikh, N., De Angelis, G., Papadakis, M., Olivotto, I., Rapezzi, C., Carr-White, G., Sharma, S., Mestroni, L., & Sinagra, G. (2020). The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with

dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, 22(7), 1097–1107.

58. Flamm, J., Donner, G., Oberleitner, S., Hausmann, R., & Havelec, L. (1995). Adjuvant intravesical mitoxantrone after transurethral resection of primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder. A prospective randomised study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 31A(2), 143–146.

59. Franco, Y. L., Vaidya, T. R., & Ait-Oudhia, S. (2018). Anticancer and cardio-protective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, 10, 131–141.

60. Fukuokaya, W., Kimura, T., Miki, J., Kimura, S., Watanabe, H., Bo, F., Okada, D., Aikawa, K., Ochi, A., Suzuki, K., Shiga, N., Abe, H., & Egawa, S. (2020). Effectiveness of Intravesical Doxorubicin Immediately Following Resection of Primary Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Propensity Score-matched Analysis. *Clinical genitourinary cancer*, 18(2), e55–e61.

61. Gabani, M., Castañeda, D., Nguyen, Q. M., Choi, S. K., Chen, C., Mapara, A., Kassan, A., Gonzalez, A. A., Khataei, T., Ait-Aissa, K., & Kassan, M. (2021). Association of Cardiotoxicity With Doxorubicin and Trastuzumab: A Double-Edged Sword in Chemotherapy. *Cureus*, 13(9), e18194.

62. Galante, E., Ferroni, C., Bianchi, S., Megale, C., Molinaro, S., & Maymone, S. (1996). Neoadjuvant treatment of cancer of the bladder with M-VAC/M-VEC, and bladder-sparing policy: preliminary report of a non-randomized study. *Journal of experimental therapeutics & oncology*, 1(4), 237–241.

63. Gava, F. N., Zacché, E., Ortiz, E. M., Champion, T., Bandarra, M. B., Vasconcelos, R. O., Barbosa, J. C., & Camacho, A. A. (2013). Doxorubicin induced dilated cardiomyopathy in a rabbit model: an update. *Research in veterinary science*, 94(1), 115–121.

64. Ghandour, R., Singla, N., & Lotan, Y. (2019). Treatment Options and Outcomes in Nonmetastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. *Trends in cancer*, 5(7), 426–439.

65. Gherzi, D., Stewart, L. A., Parmar, M. K. (1995). Does neo-adjuvant cisplatin-based chemotherapy improve survival of patients with locally advanced

bladder cancer: an analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *Br J Urol*, 75: 206–213.

66. Gil-Gil, M. J., Bellet, M., Bergamino, M., Morales, S., Barnadas, A., Manso, L., Saura, C., Fernández-Ortega, A., Garcia-Martinez, E., Martinez-Jañez, N., Melé, M., Villagrasa, P., Celiz, P., Perez Martin, X., Ciruelos, E., & Pernas, S. (2021). Long-Term Cardiac Safety and Survival Outcomes of Neoadjuvant Pegylated Liposomal Doxorubicin in Elderly Patients or Prone to Cardiotoxicity and Triple Negative Breast Cancer. Final Results of the Multicentre Phase II CAPRICE Study. *Frontiers in oncology*, 11, 645026.

67. Grakova, E. V., Shilov, S. N., Kopeva, K. V., Berezikova, E. N., Popova, A. A., Neupokoeva, M. N., Ratushnyak, E. T., & Teplyakov, A. T. (2021). Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction. *Cardiology*, 146(3), 315–323.

68. Greco, E., & Greco, R. (2012, June 04). Individualised prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer treatment. *E-journal of the ESC Council for cardiology practice*, Retrieved from

69. Griffiths, T. R., & Action on Bladder Cancer (2013). Current perspectives in bladder cancer management. *International journal of clinical practice*, 67(5), 435–448.

70. Guan, Y., Jiang, S., Ye, W., Ren, X., Wang, X., Zhang, Y., Yin, M., Wang, K., Tao, Y., Yang, J., Cao, D., & Cheng, Y. (2020). Combined treatment of mitoxantrone sensitizes breast cancer cells to rapalogs through blocking eEF-2K-mediated activation of Akt and autophagy. *Cell death & disease*, 11(11), 948.

71. Gyöngyösi, M., Lukovic, D., Zlabinger, K., Spannbaauer, A., Gugerell, A., Pavo, N., Traxler, D., Pils, D., Maurer, G., Jakab, A., Riesenhuber, M., Pircher, A., Winkler, J., & Bergler-Klein, J. (2020). Liposomal doxorubicin attenuates cardiotoxicity via induction of interferon-related DNA damage resistance. *Cardiovascular research*, 116(5), 970–982.

72. Hatcher, P. A., Hahn, R. G., Richardson, R. L., & Zincke, H. (1994). Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder carcinoma: disease outcome and bladder preservation and relationship to local tumor response. *European urology*,

25(3), 209–215.

73. Havsteen, H., von der Maase, H., Strøyer, I., & Rasmussen, F. (1987). Cisplatin as a first-line treatment in T2 and T3 bladder carcinoma. *Cancer treatment reports*, 71(12), 1285–1287.

74. Herr, H. W., & Scher, H. I. (1994). Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 12(5), 975–980.

75. Hodovan, N. L. (2021). Evaluation of changes in instrumental and biochemical markers of heart diseases in patients with bladder cancer under the condition of intravenous and intravesical doxorubicin administration. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, (43), 40-44.

76. Hong, Y., Che, S., Hui, B., Yang, Y., Wang, X., Zhang, X., Qiang, Y., & Ma, H. (2019). Lung cancer therapy using doxorubicin and curcumin combination: Targeted prodrug based, pH sensitive nanomedicine. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 112, 108614.

77. Horenstein, M. S., Vander Heide, R. S., & L'Ecuyer, T. J. (2000). Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Molecular genetics and metabolism*, 71(1-2), 436–444.

78. Hosseini, A., & Sahebkar, A. (2017). Reversal of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity by Using Phytotherapy: A Review. *Journal of pharmacopuncture*, 20(4), 243–256.

79. Huang, S., Zhao, Q., Yang, Z. G., Diao, K. Y., He, Y., Shi, K., Shen, M. T., Fu, H., & Guo, Y. K. (2019). Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity-a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart failure reviews*, 24(3), 325–333.

80. Huland, H., & Otto, U. (1983). Mitomycin instillation to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma. Results of a controlled, prospective study in 58 patients. *European urology*, 9(2), 84–86.

81. Jacobs, S. C., Menashe, D. S., Mewissen, M. W., & Lipchik, E. O. (1989). Intraarterial cisplatin infusion in the management of transitional cell carcinoma of the

bladder. *Cancer*, 64(2), 388–391.

82. Jahnsen, S., Wiklund, F., Duchek, M., Mestad, O., Rintala, E., Hellsten, S., & Malmström, P. U. (2005). Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 39(3), 206–210.

83. Jakse, G., Algaba, F., Malmström, P. U., & Oosterlinck, W. (2004). A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why?. *European urology*, 45(5), 539–546.

84. Jensen, P. B., Christensen, I. J., Sehested, M., Hansen, H. H., & Vindeløv, L. (1993). Differential cytotoxicity of 19 anticancer agents in wild type and etoposide resistant small cell lung cancer cell lines. *British journal of cancer*, 67(2), 311–320.

85. Jin, X., Zhang, P., Luo, L., Cheng, H., Li, Y., Du, T., Zou, B., & Gou, M. (2016). Efficient intravesical therapy of bladder cancer with cationic doxorubicin nanoassemblies. *International journal of nanomedicine*, 11, 4535–4544.

86. Jones R. L. (2008). Utility of dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Expert review of cardiovascular therapy*, 6(10), 1311–1317.

87. Kalyanaraman, B. (2020). Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree?. *Redox biology*, 29, 101394.

88. Kane, R. C., McGuinn, W. D., Jr, Dagher, R., Justice, R., & Pazdur, R. (2008). Dexrazoxane (Totect): FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy. *The oncologist*, 13(4), 445–450.

89. Kang, Y., Wang, W., Zhao, H., Qiao, Z., Shen, X., & He, B. (2017). Assessment of Subclinical Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in a Rat Model by Speckle-Tracking Imaging. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 109(2), 0. Advance online publication.

90. Kaufman, D. S., Shipley, W. U., & Feldman, A. S. (2009). Bladder cancer. *Lancet (London, England)*, 374(9685), 239–249.

91. Kim, H. H., & Lee, C. (1989). Intravesical mitomycin C instillation as a

prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *The Journal of urology*, 141(6), 1337–1340.

92. Kim, L. H. C., & Patel, M. I. (2020). Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Translational andrology and urology*, 9(6), 3056–3072.

93. Koontz, W. W., Jr, Prout, G. R., Jr, Smith, W., Frable, W. J., & Minnis, J. E. (1981). The use of intravesical thio-tepa in the management of non-invasive carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*, 125(3), 307–312.

94. Koti, B. C., Nagathan, S., Vishwanathswamy, A., Gadad, P. C., & Thippeswamy, A. (2013). Cardioprotective effect of Vedic Guard against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: A biochemical, electrocardiographic, and histopathological study. *Pharmacognosy magazine*, 9(34), 176–181.

95. Kouloubinis, A., Sofroniadou, S., Panoulas, V. F., Makaritsis, K., Revela, I., Karavolias, G., Voudris, V., & Adamopoulos, S. (2015). The role of TNF- α , Fas/Fas ligand system and NT-proBNP in the early detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in cancer patients treated with anthracyclines. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 6, 85–90.

96. Kreft, D., Wang, Y., Rattay, M., Toensing, K., & Anselmetti, D. (2018). Binding mechanism of anti-cancer chemotherapeutic drug mitoxantrone to DNA characterized by magnetic tweezers. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 56.

97. Krege, S., Giani, G., Meyer, R., Otto, T., & Rübber, H. (1996). A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Clinics. *The Journal of urology*, 156(3), 962–966.

98. Kurth, K. H., Debruyne, F. J., Senge, T., Carpentier, P. J., Riedl, H., Sylvester, R., & de Pauw, M. (1985). Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell carcinoma: an E.O.R.T.C. randomized trial comparing doxorubicin hydrochloride, ethoglucid and TUR-alone. *Progress in clinical and biological research*, 185B, 135–142.

99. Kurth, K., Tunn, U., Ay, R., Schröder, F. H., Pavone-Macaluso, M.,

Debruyne, F., ten Kate, F., de Pauw, M., & Sylvester, R. (1997). Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *The Journal of urology*, *158*(2), 378–384.

100. Lee, S., Carrasco, A., Jr, Meacham, R. B., & Malykhina, A. P. (2017). Transurethral Instillation Procedure in Adult Male Mouse. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (129), 56663.

101. Levick, S. P., Soto-Pantoja, D. R., Bi, J., Hundley, W. G., Widiapradja, A., Manteufel, E. J., Bradshaw, T. W., & Meléndez, G. C. (2019). Doxorubicin-Induced Myocardial Fibrosis Involves the Neurokinin-1 Receptor and Direct Effects on Cardiac Fibroblasts. *Heart, lung & circulation*, *28*(10), 1598–1605.

102. Li, X., Zou, Q., Zhang, J., Zhang, P., Zhou, X., Yalamarty, S. S. K., Liang, X., Liu, Y., Zheng, Q., & Gao, J. (2020). Self-Assembled Dual-Targeted Epirubicin-Hybrid Polydopamine Nanoparticles for Combined Chemo-Photothermal Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. *International journal of nanomedicine*, *15*, 6791–6811.

103. Lipshultz, S. E., Rifai, N., Dalton, V. M., Levy, D. E., Silverman, L. B., Lipsitz, S. R., Colan, S. D., Asselin, B. L., Barr, R. D., Clavell, L. A., Hurwitz, C. A., Moghrabi, A., Samson, Y., Schorin, M. A., Gelber, R. D., & Sallan, S. E. (2004). The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*, *351*(2), 145–153.

104. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, *193*(1), 265–275.

105. Loyevsky, M., Sacci, J. B., Jr, Boehme, P., Weglicki, W., John, C., & Gordeuk, V. R. (1999). Plasmodium falciparum and Plasmodium yoelii: effect of the iron chelation prodrug dexrazoxane on in vitro cultures. *Experimental parasitology*, *91*(2), 105–114.

106. Lushnikova, E. L., Molodykh, O. P., Nikityuk, D. B., Semenov, D. E., & Klinnikova, M. G. (2019). Structural Analysis of the Myocardium in Experimental

Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Combined with Adrenergic Stimulation. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 166(5), 689–694.

107. Ma, Y., Bai, F., Qin, F., Li, J., Liu, N., Li, D., Li, T., Xie, H., Liu, D., Zhou, S., & Liu, Q. (2019). Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pharmacology & toxicology*, 20(1), 18.

108. MacLennan, G. T., & Hinman, F. (2012). *Hinman's Atlas of Urosurgical Anatomy*. Elsevier/Saunders, 240–241.

109. Maisch, P., Koziarz, A., Vajgrt, J., Narayan, V., Kim, M. H., & Dahm, P. (2021). Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD013776.

110. Malmström, P. U., Rintala, E., Wahlqvist, R., Hellström, P., Hellsten, S., & Hannisdal, E. (1996). Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *The Journal of urology*, 155(6), 1903–1906.

111. Marcq, G., Jarry, E., Ouzaid, I., Hermieu, J. F., Henon, F., Fantoni, J. C., & Xylinas, E. (2019). Contemporary best practice in the use of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Therapeutic advances in urology*, 11, 1756287218823678.

112. Martinez Rodriguez, R. H., Buisan Rueda, O., & Ibarz, L. (2017). Bladder cancer: Present and future. Tumor vesical: presente y futuro. *Medicina clinica*, 149(10), 449–455.

113. Matsuo, T., Konya, Y., Hirayama, E., & Sadzuka, Y. (2020). 2-Deoxy-D-glucose enhances the anti-cancer effects of idarubicin on idarubicin-resistant P388 leukemia cells. *Oncology letters*, 20(1), 962–966.

114. Matulewicz, R. S., & Steinberg, G. D. (2020). Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Overview and Contemporary Treatment Landscape of Neoadjuvant Chemoablative Therapies. *Reviews in urology*, 22(2), 43–51.

115. Mayer, L. D., Tardi, P., & Louie, A. C. (2019). CPX-351: a nanoscale liposomal co-formulation of daunorubicin and cytarabine with unique biodistribution

and tumor cell uptake properties. *International journal of nanomedicine*, 14, 3819–3830.

116. Merlo, M., Zaffalon, D., Stolfo, D., Altinier, A., Barbati, G., Zecchin, M., Bardari, S., & Sinagra, G. (2019). ECG in dilated cardiomyopathy: specific findings and long-term prognostic significance. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 20(7), 450–458.

117. Mihara, M., & Uchiyama, M. (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*, 86(1), 271–278.

118. Mikhail, A. S., Negussie, A. H., Pritchard, W. F., Haemmerich, D., Woods, D., Bakhutashvili, I., Esparza-Trujillo, J., Brancato, S. J., Karanian, J., Agarwal, P. K., & Wood, B. J. (2017). Lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin for treatment of bladder cancer. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 33(7), 733–740.

119. Miladi, M., Peyromaure, M., Zerbib, M., Saïghi, D., & Debré, B. (2003). The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *European urology*, 43(3), 241–245.

120. Minervini, R., Felipetto, R., Viganò, L., Pampaloni, S., & Fiorentini, L. (1996). Recurrences and progression of superficial bladder cancer following long-term intravesical prophylactic therapy with mitomycin C: 48-month follow-up. *Urologia internationalis*, 56(4), 234–237.

121. Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*, 56(2), 185–229.

122. Miyake, M., Nishimura, N., Inoue, T., Suzuki, S., Fujii, T., Owari, T., Hori, S., Nakai, Y., Toritsuka, M., Nakagawa, H., Tsukamoto, S., Anai, S., Torimoto, K., Yoneda, T., Tanaka, N., & Fujimoto, K. (2021). Fluorescent cystoscopy-assisted en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: study protocol of a prospective, open-label,

randomized control trial (the FLEBER study). *Trials*, 22(1), 136.

123. Mushtaq, J., Thurairaja, R., Nair, R. (2019). Bladder Cancer. *Surgery*, 37, 529–537.

124. Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27–31.

125. Nair, M., Sandhu, S. S., & Sharma, A. K. (2018). Cancer molecular markers: A guide to cancer detection and management. *Seminars in cancer biology*, 52(Pt 1), 39–55.

126. Nayak, A., Cresswell, J., & Mariappan, P. (2021). Quality of life in patients undergoing surveillance for non-muscle invasive bladder cancer-a systematic review. *Translational andrology and urology*, 10(6), 2737–2749.

127. Neuzillet, Y., Geiss, R., Caillet, P., Paillaud, E., & Mongiat-Artus, P. (2019). Spécificités épidémiologiques, pathologiques et pronostiques du cancer de la vessie chez les patients âgés [Epidemiological, pathological and prognostic characteristics of bladder cancer in elderly patients]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*, 29(14), 840–848.

128. Nijijima, T., Koiso, K., & Akaza, H. (1983). Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in cases of superficial bladder cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 11 Suppl, S79–S82.

129. Nilsson, S., Ragnhammar, P., Glimelius, B., Nygren, P., & SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (2001). A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 40(2-3), 371–390.

130. Nishi, M., Wang, P. Y., & Hwang, P. M. (2021). Cardiotoxicity of Cancer Treatments: Focus on Anthracycline Cardiomyopathy. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 41(11), 2648–2660.

131. Obata, K., Ohashi, Y., Akaza, H., Isaka, S., Kagawa, S., Koiso, K., Kotake, T., Machida, T., Matsumura, Y., & Nijijima, T. (1994). Prophylactic

chemotherapy with intravesical instillation of adriamycin and oral administration of 5-fluorouracil after surgery for superficial bladder cancer. The Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 35 Suppl, S88–S92.

132. Octavia, Y., Tocchetti, C. G., Gabrielson, K. L., Janssens, S., Crijns, H. J., & Moens, A. L. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 52(6), 1213–1225.

133. Ogawa, K., Shimizu, Y., Uketa, S., Utsunomiya, N., & Kanamaru, S. (2020). Prognosis of patients with muscle invasive bladder cancer who are intolerable to receive any anti-cancer treatment. *Cancer treatment and research communications*, 24, 100195.

134. Oliveira, P. A., Pires, M. J., Nóbrega, C., Arantes-Rodrigues, R., Calado, A. M., Carrola, J., Ginja, M., Colaço, A. (2009). Technical report: technique of bladder catheterization in female mice and rats for intravesical instillation in models of bladder cancer. *Scand J Lab Anim Sci*, 36(1), 5–9.

135. O'Meara, S., Bhatt, N. R., Flynn, R. J., Manecksha, R. P., & Thomas, A. Z. (2021). Bladder cancer in Ireland: a 21-year review. *Irish journal of medical science*, 190(2), 531–538.

136. Palmer, A., Mason, G. G., Paramio, J. M., Knecht, E., & Rivett, A. J. (1994). Changes in proteasome localization during the cell cycle. *European journal of cell biology*, 64(1), 163–175.

137. Pane, K., Mirabelli, P., Coppola, L., Illiano, E., Salvatore, M., & Franzese, M. (2020). New Roadmaps for Non-muscle-invasive Bladder Cancer With Unfavorable Prognosis. *Frontiers in chemistry*, 8, 600.

138. Pang, B., Qiao, X., Janssen, L., Velds, A., Groothuis, T., Kerkhoven, R., Nieuwland, M., Ovaa, H., Rottenberg, S., van Tellingen, O., Janssen, J., Huijgens, P., Zwart, W., & Neefjes, J. (2013). Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin. *Nature communications*, 4, 1908.

139. Park, S. H., Lee, J., Kang, M. A., Jang, K. Y., & Kim, J. R. (2018). Mitoxantrone induces apoptosis in osteosarcoma cells through regulation of the Akt/FOXO3 pathway. *Oncology letters*, *15*(6), 9687–9696.
140. Parker, C., Waters, R., Leighton, C., Hancock, J., Sutton, R., Moorman, A. V., Ancliff, P., Morgan, M., Masurekar, A., Goulden, N., Green, N., Révész, T., Darbyshire, P., Love, S., & Saha, V. (2010). Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet (London, England)*, *376*(9757), 2009–2017.
141. Partovipour, E., Roshandel, G., Motlagh, A., Salavati, F., Mohammadi, G., Davanlou, M., Asgari, F., Khoshaabi, M., Raeisi, A., Malekzadeh, R., & Ostovar, A. (2021). Bladder Cancer Incidence in Iran: Results of the Iranian National Population-Based Cancer Registry from 2014 to 2016. *Urology journal*, *19*(4), 274–280.
142. Peyton, C. C., Tang, D., Reich, R. R., Azizi, M., Chipollini, J., Pow-Sang, J. M., Manley, B., Spiess, P. E., Poch, M. A., Sexton, W. J., Fishman, M., Zhang, J., & Gilbert, S. M. (2018). Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA oncology*, *4*(11), 1535–1542.
143. Podyacheva, E. Y., Kushnareva, E. A., Karpov, A. A., & Toropova, Y. G. (2021). Analysis of Models of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Rats and Mice. A Modern View From the Perspective of the Pathophysiologist and the Clinician. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 670479.
144. Polák, Š., Žiaran, S., Mištinová, J. (2012). Options for histological study of the structure and ultrastructure of human urinary bladder epithelium. *Biologia*, *67*, 1018–1025.
145. Prayer Galetti, T., Soligo, M., Morlacco, A., Lami, V., Nguyen, A. A. L., Iafrate, M., & Zattoni, F. (2021). Morbidity, mortality, and quality assessment following open radical cystectomy in elderly patients with bladder cancer. *Aging clinical and experimental research*, *33*(4), 1049–1061.
146. Qiu, S., Zhou, T., Qiu, B., Zhang, Y., Zhou, Y., Yu, H., Zhang, J., Liu, L.,

Yuan, L., Yang, G., Duan, Y., & Xing, C. (2021). Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 736854.

147. Ragaz, J., Jackson, S. M., Le, N., Plenderleith, I. H., Spinelli, J. J., Basco, V. E., Wilson, K. S., Knowling, M. A., Coppin, C. M., Paradis, M., Coldman, A. J., & Olivetto, I. A. (1997). Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *The New England journal of medicine*, 337(14), 956–962.

148. Rawat, P. S., Jaiswal, A., Khurana, A., Bhatti, J. S., & Navik, U. (2021). Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 139, 111708.

149. Reading, J., Hall, R. R., & Parmar, M. K. (1995). The application of a prognostic factor analysis for Ta.T1 bladder cancer in routine urological practice. *British journal of urology*, 75(5), 604–607.

150. Richters, A., Aben, K. K. H., & Kiemeney, L. A. L. M. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World journal of urology*, 38(8), 1895–1904.

151. Rivett, A. J., Palmer, A., & Knecht, E. (1992). Electron microscopic localization of the multicatalytic proteinase complex in rat liver and in cultured cells. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 40(8), 1165–1172.

152. Rizvi, S. F. A., Tariq, S., Mehdi, M. (2018), Anthracyclines: Mechanism of Action, Classification, Pharmacokinetics and Future – A Mini Review. *Int J Biotech & Bioeng*, 4, 81–85.

153. Rodrigues, P. G., Miranda-Silva, D., Costa, S. M., Barros, C., Hamdani, N., Moura, C., Mendes, M. J., Sousa-Mendes, C., Trindade, F., Fontoura, D., Vitorino, R., Linke, W. A., Leite-Moreira, A. F., & Falcão-Pires, I. (2019). Early myocardial changes induced by doxorubicin in the nonfailing dilated ventricle. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 316(3), H459–H475.

154. Rolevich, A. I., Zhegalik, A. G., Mokhort, A. A., Minich, A. A.,

Vasilevich, V. Y., Polyakov, S. L., Krasny, S. A., & Sukonko, O. G. (2017). Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World journal of urology*, 35(5), 745–752.

155. Roychoudhury, S., Kumar, A., Bhatkar, D., & Sharma, N. K. (2020). Molecular avenues in targeted doxorubicin cancer therapy. *Future oncology (London, England)*, 16(11), 687–700.

156. Rozanec, J. J., & Secin, F. P. (2020). Epidemiología, etiología, prevención del cáncer vesical [Epidemiology, etiology and prevention of bladder cancer.]. *Archivos españoles de urologia*, 73(10), 872–878.

157. Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Padala, S. A., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 8(1), 15.

158. Salzer, W. L., Devidas, M., Carroll, W. L., Winick, N., Pullen, J., Hunger, S. P., & Camitta, B. A. (2010). Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*, 24(2), 355–370.

159. Scher, H. I., & Norton, L. (1992). Chemotherapy for urothelial tract malignancies: breaking the deadlock. *Seminars in surgical oncology*, 8(5), 316–341.

160. Scher, H., Herr, H., Sternberg, C., Fair, W., Bosl, G., Morse, M., Sogani, P., Watson, R., Darshaw, D., & Reuter, V. (1990). M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) and bladder preservation. *Progress in clinical and biological research*, 353, 179–186.

161. Scosyrev, E., Trivedi, D., & Messing, E. (2010). Female bladder cancer: incidence, treatment, and outcome. *Current opinion in urology*, 20(5), 404–408.

162. Sharma, B., & Kanwar, S. S. (2018). Phosphatidylserine: A cancer cell targeting biomarker. *Seminars in cancer biology*, 52(Pt 1), 17–25.

163. Shen, L. J., Lu, S., Zhou, Y. H., Li, L., Xing, Q. M., & Xu, Y. L. (2016). Developing a rat model of dilated cardiomyopathy with improved survival. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 17(12), 975–983.

164. Shi, J., Abdelwahid, E., & Wei, L. (2011). Apoptosis in Anthracycline Cardiomyopathy. *Current pediatric reviews*, 7(4), 329–336.
165. Shi, X., Feng, D., & Wei, W. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol of Chemoablation vs. Transurethral Resection of Bladder Tumor in Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Frontiers in surgery*, 8, 753547.
166. Siavoshinia, L., Jamalana, M., Zeinali, M., Pourshohod, A., Koushki, M., Moradipoodeh, B., & Mohammadzadeh, G. (2021). Improvement of Targeted Chemotherapy of HER2-positive Ovarian Malignant Cell Line by Z_{HER2}-Idarubicin Conjugate: An in vitro Study. *Iranian journal of pathology*, 16(2), 109–118.
167. Siddiqi, N. J., & Alhomida, A. S. (2003). Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues. *Journal of biochemistry and molecular biology*, 36(2), 154–158.
168. Skovsgaard, T., & Nissen, N. I. (1982). Membrane transport of anthracyclines. *Pharmacology & therapeutics*, 18(3), 293–311.
169. Skrypnyk, I., Maslova, G., Lymanets, T., & Gusachenko, I. (2017). L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Experimental oncology*, 39(4), 308–311.
170. Smith, A. B., Jaeger, B., Pinheiro, L. C., Edwards, L. J., Tan, H. J., Nielsen, M. E., & Reeve, B. B. (2018). Impact of bladder cancer on health-related quality of life. *BJU international*, 121(4), 549–557.
171. Stark, C., Taimen, P., Savunen, T., & Koskenvuo, J. (2018). Pegylated and liposomal doxorubicin is associated with high mortality and causes limited cardiotoxicity in mice. *BMC research notes*, 11(1), 148.
172. Sternberg, C. N., Raghaven, D., Ohi, Y., Bajorin, D., Herr, H., Kato, T., Kuroda, M., Logothetis, C. H., Scher, H., & Splinter, T. A. (1995). Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in advanced disease--what are the effects on survival and prognosis?. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 2 Suppl 2, 76–88.

173. Swamy, A. V., Gulliaya, S., Thippeswamy, A., Koti, B. C., & Manjula, D. V. (2012). Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats. *Indian journal of pharmacology*, *44*(1), 73–77.
174. Tan, C., Tasaka, H., Yu, K. P., Murphy, M. L., & Karnofsky, D. A. (1967). Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*, *20*(3), 333–353.
175. Tan, H., Zuo, L., Ma, S., Wang, D., Li, R., Yang, Y., Liu, W., & Chi, Y. (2021). Efficacy and Safety of Epirubicin Combined with Temozolomide for Treatment of Advanced Leiomyosarcoma. *Cancer management and research*, *13*, 9075–9083.
176. Tarpgaard, L. S., Qvortrup, C., Nielsen, S. L., Stenvang, J., Detlefsen, S., Brüner, N., & Pfeiffer, P. (2021). New use for old drugs: Epirubicin in colorectal cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, *60*(7), 954–956.
177. The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. An MRC Study. MRC Working Party on Urological Cancer. (1985). *British journal of urology*, *57*(6), 680–685.
178. The effect of intravesical thiotepa on tumour recurrence after endoscopic treatment of newly diagnosed superficial bladder cancer. A further report with long-term follow-up of a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Working Party on Urological Cancer, Subgroup on Superficial Bladder Cancer. (1994). *British journal of urology*, *73*(6), 632–638.
179. Tomaszewski, J. J., & Smaldone, M. C. (2010). Emerging intravesical therapies for management of nonmuscle invasive bladder cancer. *Open access journal of urology*, *2*, 67–84.
180. Volkova, M., & Russell, R., 3rd (2011). Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current cardiology reviews*, *7*(4), 214–220.
181. Waldhoer, T., Berger, I., Haidinger, G., Zielonke, N., & Madersbacher, S. (2015). Sex Differences of \geq pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. *Urologia internationalis*, *94*(4), 383–389.

182. Wallace, K. B., Sardão, V. A., & Oliveira, P. J. (2020). Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation research*, *126*(7), 926–941.
183. Wan J. C. M. (2020). Survival Outcomes of Early versus Deferred Cystectomy for High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Current urology*, *14*(2), 66–73.
184. Wang, Y., Fu, M., Liu, J., Yang, Y., Yu, Y., Li, J., Pan, W., Fan, L., Li, G., Li, X., & Wang, X. (2019). Inhibition of tumor metastasis by targeted daunorubicin and dioscine codelivery liposomes modified with PFV for the treatment of non-small-cell lung cancer. *International journal of nanomedicine*, *14*, 4071–4090.
185. Wenningmann, N., Knapp, M., Ande, A., Vaidya, T. R., & Ait-Oudhia, S. (2019). Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. *Molecular pharmacology*, *96*(2), 219–232.
186. Xu, A., Deng, F., Chen, Y., Kong, Y., Pan, L., Liao, Q. ... Sheng, X. (2020). NF- κ B pathway activation during endothelial-to-mesenchymal transition in a rat model of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biomed. Pharmacother.*, *130*, 110–525.
187. Xu, L., Long, Y., Tang, X., & Zhang, N. (2020). Cardioprotective Effects and Duration of Beta Blocker Therapy in Anthracycline-Treated Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovascular toxicology*, *20*(1), 11–19.
188. Yanagie, H., Fujino, T., Yanagawa, M., Terao, T., Imagawa, T., Fujihara, M., Morishita, Y., Mizumachi, R., Murata, Y., Dewi, N., Ono, Y., Ikushima, I., Seguchi, K., Nagata, M., Nonaka, Y., Furuya, Y., Hisa, T., Nagasaki, T., Arimori, K., Nakashima, T., ... Takahashi, H. (2021). Tumor Growth Suppression With Novel Intra-arterial Chemotherapy Using Epirubicin-entrapped Water-in-oil-in-water Emulsion *In Vivo*. *In vivo (Athens, Greece)*, *35*(1), 239–248.
189. Yin, P. N., Kc, K., Wei, S., Yu, Q., Li, R., Haake, A. R., Miyamoto, H., & Cui, F. (2020). Histopathological distinction of non-invasive and invasive bladder cancers using machine learning approaches. *BMC medical informatics and decision*

making, 20(1), 162.

190. Yuk, H. D., Jeong, C. W., Kwak, C., Kim, H. H., Moon, K. C., & Ku, J. H. (2019). Clinical outcomes of muscle invasive bladder Cancer according to the BASQ classification. *BMC cancer*, 19(1), 897.

191. Zhai, M., Tang, C., Li, M. (2020). Short-term mortality risks among patients with non-metastatic bladder cancer. *BMC Cancer*, 20, 1148.

192. Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalife, T., Lu, L. S., Lyu, Y. L., Liu, L. F., & Yeh, E. T. (2012). Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*, 18(11), 1639–1642.

193. Zincke, H., Utz, D. C., Taylor, W. F., Myers, R. P., & Leary, F. J. (1983). Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *The Journal of urology*, 129(3), 505–509.

194. Zuniga, K. B., Graff, R. E., Feiger, D. B., Meng, M. V., Porten, S. P., & Kenfield, S. A. (2020). Lifestyle and Non-muscle Invasive Bladder Cancer Recurrence, Progression, and Mortality: Available Research and Future Directions. *Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 6(1), 9–23.

195. Гула, Н. М., Косякова, Г. В., Бердишев, А. Г. (2007). Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом. *Укр. біохім. журн.*, 79(5), 153–158.

196. Забазный, Н. П. (2006). Оценка хирургического, лучевого методов лечения и химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря. *Российский онкологический журнал*, 2, 31–33.

197. Западнюк, И. П., Западнюк, Б. В., Западнюк, В. И., Захария, Е. А. (1983). Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа.

198. Каприн, А. Д., Панышин, Г. А., Гармаш, С. В. (2008). Оценка повреждений слизистой оболочки у больных раком мочевого пузыря в стадии T1–2N0M0, получавших лучевую или внутрипузырную химиотерапию. *Вопросы*

онкології, 1, 98–101.

199. Кожухов С. М., Яринкіна О. А., Довганич Н. В. (2017). Кардіотоксичність протипухлинних препаратів: епідеміологія, діагностика, клінічний моніторинг і профілактика. *Здоров'я України*, 3(52), 52–54.

200. Коничев, А. С., Севастьянова, Г. А. (2012). *Молекулярная биология*. Издательский центр «Академия», 400.

201. Ничипоренко І.В., Худенко Н.В., Пазюк Л.М. , Юшко Л.О., Сарнацька В. В. (2019). Корегуюча дія наночастинок діоксиду церію в умовах окисного стресу, притаманного доксорубіцин-індукованій кардіоміопатії у щурів. *Наук. журнал «Молодий вчений»*. 1 (65), 1–8.

202. Пасічник, С. М., Стаховський, Е. О., Борис, Ю. Б., Мирка, О. Я., Березін, О. О., Джунь, Й. В. (2017). Аналіз результатів комплексного післяопераційного лікування раку нирки із застосуванням мінеральних вод Східницького регіону. *Здоровье мужчины*, 2, 140–142.

203. Путрусевич, Ю. М. (2006). Молекулярные основы физики и биофизики рака. *Медицинская физика*, 152.

204. Романенко, А. М. (2003). Эпителиальные опухоли мочевого пузыря: международная гистологическая классификация ВОЗ и диагностические иммуногистохимические маркеры. *Урология*, 2, 5–12.

205. Стефанов, О. В. (2001). Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. К.: Авіценна.

206. Федоренко, З.П. (2021). Злоякісні новоутворення молочної залози. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 22.

207. Шевчук, С. В., Пентюк, О. О., Мусін, Р. А., Заїчко, Н. В. (2009). Пат. України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові. Бюл. № 7., 2 с.

208. Щепотін, І. Б. (2014). Злоякісні новоутворення сечового міхура. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 15, 124.

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Kostiuk O. H., **Hodovan N. L.**, Taran I. V., Mashevskа O. V., Grebeniuk D. I. Development of a method of serial intravesical administration of drugs in the experiment/ Kostiuk O. H., Hodovan N. L., Taran I. V., Mashevskа O. V., Grebeniuk D. I. //Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – №38. - С.17-23. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*

2. Kostiuk O. H., **Hodovan N. L.**, Gormash P. P., Taran I.V., Grebeniuk D.I., Mashevskа O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial systemic administration of Doxorubicin / O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I. V. Taran, D. I. Grebeniuk, O. V. Mashevskа // Reports of Morphology. - 2020. - № 26 (4). - С. 22-29. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*

3. Kostiuk O.H., **Hodovan N. L.**, Gormash P. P., Taran I. V., Grebeniuk D. I., Mashevskа O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial intravesical administration of Doxorubicin/ O.H. Kostiuk, N.L.Hodovan, P.P. Gormash, I. V. Taran, D. I. Grebeniuk, O. V. Mashevskа // Reports of Morphology. - 2021. - № 27 (1). - С. 5-12. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*

4. **Hodovan N. L.** Evaluation of changes in instrumental and biochemical markers of heart diseases in patients with bladder cancer under the condition of intravenous and intravesical doxorubicin administration/ N.L.Hodovan // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2021. – №43. - С.40-44. *(Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку).*

**НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ
ДИСЕРТАЦІЇ**

5. **Годован Н. Л.,** Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., А61В17/00, G01N33/48. Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д. І. Гребенюк, О. В. Машевська, В. П. Камлук // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903100; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

6. **Годован Н. Л.,** Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138090 Україна МПК А61К31/41, А61Р35/00 Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903101; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

7. **Годован Н. Л.,** Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138091 Україна МПК G09В23/28 Спосіб моделювання кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н. І. Волощук, І. В. Таран, Д. І. Гребенюк, О. В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903102; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

8. **Годован Н. Л.,** Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І.,

Машевська О. В., Балацький О. Р. Патент № 138092 Україна МПК G09B23/28, G09B23/36 Спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, О.Р. Балацький // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903104; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

9. **Годован Н. Л.**, Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 138093 Україна МПК G09B23/28, G09B23/36 Спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903105; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

10. **Годован Н. Л.**, Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В., Бондар Р. А. Патент № 138094 Україна МПК А61В17/00 Спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська, Р.А. Бондар //заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903106; заявл. 29.03.2019; опубл. 25.11.2019. – Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

11. **Годован Н. Л.**, Костюк О. Г., Волощук Н. І., Таран І. В., Гребенюк Д. І., Машевська О. В. Патент № 139761 Україна МПК А61В17/00, А61М25/00 Катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у

самок щурів / Н. Л. Годован, О.Г. Костюк, Н.І. Волощук, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, О.В. Машевська // заявники та патентовласники Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u201903098; заявл. 29.03.2019; опубл. 27.01.2020. – Бюл. № 2. *(Здобувачем проведено інформаційно-патентного пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів для подання у патентне бюро).*

12. **Годован Н. Л.**, Костюк О. Г., Таран І. В. Дослідження ЕКГ ознак кардіотоксичності у щурів за умов системного та локального введення доксорубіцину / Н.Л. Годован, О.Г. Костюк, І.В. Таран // Матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (8-19 квітня 2019 року, м. Вінниця). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2019. - С. 431-432. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

13. Таран І.В., **Годован Н. Л.** Дослідження кардіотоксичності у щурів за умов системного та локального введення доксорубіцину / І.В. Таран, Н.Л. Годован // Матеріали п'ятої науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» (22–23 жовтня 2019 року, м. Київ). - Київ, 2019. - С. 19-20. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

14. Таран І. В., **Годован Н. Л.**, Лозинська М. С. Дослідження морфологічних ознак антрациклінового ураження міокарда щурів за його системного та локального застосування / І.В. Таран, Н. Л. Годован, М.С. Лозинська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії» (м. Вінниця, 15-16 жовтня 2020 року) - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2020. - С. 17-19. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз ,оформлення тез до друку).*

15. **Годован Н. Л.** Оцінка функціонального стану серця пацієнтів на рак сечового міхура за умови системного застосування доксорубіцину // Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший

крок в науку – 2021» (15-17 квітня 2021 року, м. Вінниця). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2021. - С. 515 *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку)*.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Матеріали XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (Вінниця, 8-19 квітня 2019 р., форма участі – публікація тез, усна доповідь);

2. Матеріали п'ятої науково-практичної конференції «Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування» (Київ, 22–23 жовтня 2019 р., форма участі – публікація тез);

3. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії» (Вінниця, 15-16 жовтня 2020 р., форма участі – публікація тез);

4. Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (Вінниця, 15-17 квітня 2021 р., форма участі – публікація тез);). - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2021. - С. 515 *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку)*.

ДОДАТОК Б-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботиВінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. О.В. Власенко
« 24 » квітня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Методи оцінки динаміки морфологічних змін міокарду після серійного системного введення доxorубіцину.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 84, 21029, Україна.
3. **Розроблювачі:** Костюк Олександр Григорович, Годован Наталя Леонідівна.
4. **Джерела інформації:** Kostiuk O.H., **Hodovan N.L.**, Gormash P.P., Taran I.V., Grebeniuk D.I., Mashevska O.V. Dynamics of morphological changes in the heart of rats after serial intravesical administration of Doxorubicin/ O.H. Kostiuk, **N.L.Hodovan**, P.P. Gormash, I.V. Taran, D.I. Grebeniuk, O.V. Mashevska // Reports of Morphology. - 2021. - № 27 (1). - С. 5-12.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет, кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології.
6. **Результати застосування пропозиції:** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології
7. **Строк впровадження:** 2021 р.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо виникнення морфологічних змін міокарду під впливом серійного системного введення доxorубіцину, що були виявленні в умовах експерименту.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології.
10. **Затверджено** на засіданні кафедри кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. (Протокол № 12 від « 24 » квітня 2021р.)
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри променевої діагностики,
променевої терапії та онкології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор
« 24 » 04 2021 р.

О.Г. Костюк

ДОДАТОК Б-2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи

Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., проф. О.В. Власенко

« 17 » Листопада 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Методика послідовного внутрішньоміхурового введення препаратів в експерименті
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 84, 21029, Україна.
3. **Розроблювачі:** Костиук Олександр Григорович, Годован Наталя Леонідівна.
4. **Джерела інформації:** Kostiuk O. H., **Hodovan N. L.**, Taran I. V., Mashevska O. V., Grebeniuk D. I. Development of a method of serial intravesical administration of drugs in the experiment/ Kostiuk O. H., Hodovan N. L., Taran I. V., Mashevska O. V., Grebeniuk D. I. //Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – №38. - С.17-23.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет, кафедра фармакології.
6. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фармакології.
7. **Строк впровадження:** 2021 р.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо ефективності способів введення препаратів.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну роботу кафедри фармакології.
10. **Затверджено** на засіданні кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. (Протокол № 15 від «7» 08 2021р.)
Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри фармакології

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова,

доктор медичних наук, професор

« 7 » 08 2021 р.

 Н.І. Волощук

ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради»

Заслужений лікар України,

д.мед.н. Шамрай В.А.

« 04 » 20 21 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка зміни інструментальних та біохімічних маркерів захворювань серця у хворих на рак сечового міхура за умови внутрішньовенного та внутрішньоміхурового введення доксорубіцину.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра променевої діагностики, променевої терапії та онкології, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 84, 21029, Україна.
3. **Розроблювачі:** Костюк Олександр Григорович, Годован Наталя Леонідівна.
4. **Джерела інформації:**
 1. Evaluation of changes in instrumental and biochemical markers of heart diseases in patients with bladder cancer under the condition of intravenous and intravesical doxorubicin administration/ N.L.Hodovan // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2021. - №43. - С.40-44.
 2. Матеріали дисертаційної роботи Годован Н.Л. «Клініко-функціональні особливості кардіотоксичності при позасистемному лікуванні поверхневого раку сечового міхура антрациклінами (експериментально-клінічне дослідження)», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - "Медицина".
5. **Коли і де впроваджено:** у практиці урологічного відділення КНП " ПРЦО ВОР"
6. **Термін впровадження:** 3 05.05.2021р.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 4):** покращення прогнозування та ранньої діагностики захворювань серця у хворих на рак сечового міхура, мешканців Подільського регіону України, за умови внутрішньовенного та внутрішньоміхурового введення доксорубіцину.
8. **Зуваження та пропозиції:** не внесено

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор КНП
«Подільський регіональний центр
онкології Вінницької обласної Ради»

« 05 » 04 20 21 р.

О.С. Гудзь

ДОДАТОК В

Карта спостереження № _____

1. Номер карти амбулаторного/стаціонарного хворого _____
2. П.І.Б. _____
3. Дата народження _____
4. Телефон _____
5. Дата поступлення: _____
6. Діагноз:
- Основний: _____
 - Супутні захворювання: _____
7. Лікування:
- Операція: _____
 - Хіміотерапевтичне лікування: _____

8. Методи обстеження:

1) Лабораторні показники: дата забору зразків дата «__/__/20__ р.»

| Лабораторні показники | Результати |
|-----------------------|------------|
| АСТ | |
| АЛТ | |
| КФК | |
| ЛДГ | |
| Тропонін І | |

2) Інструментальні методи дослідження:

- УЗД серця дата «__/__/20__ р.»

| Показники | Результати |
|----------------------------------|------------|
| Фракція викиду (%) | |
| КДО (мл) | |
| КСО (мл) | |
| КДР (мм) | |
| КСР (мм) | |
| Товщина задньої стінки ЛШ (мм) | |
| Розмір міжшлуночкова перегородка | |

• 12-канальна ЕКГ дата «__/__/20__ р.»

| Показники | Результати |
|------------|------------|
| P-Q (мс) | |
| QRS (мс) | |
| Q-T (мс) | |
| R-R (мс) | |
| ЧСС (1\хв) | |

Дата _____

Підпис _____

ДОДАТОК Г-1





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **139761** (13) **U**
 (51) МПК (2020.01)
A61B 17/00
A61M 25/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|--|
| (21) Номер заявки: u 2019 03098 | (72) Винахідник(и): Годован Наталя Леонідівна (UA), Костюк Олександр Григорович (UA), Волощук Наталя Іванівна (UA), Таран Ілля Васильович (UA), Гребенюк Дмитро Ігорович (UA), Машевська Оксана Василівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 29.03.2019 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.01.2020 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.01.2020, Бюл.№ 2 | (73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA) |

(54) КАТЕТЕР ДЛЯ СЕРІЙНОГО ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У САМОК ЩУРІВ

(57) Реферат:

Катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів, який являє собою гнучку трубку діаметром 2 Fr та довжиною 20 мм, на одному із кінців якої розташована олива діаметром 6 Fr.

UA 139761 U

UA 139761 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до експериментальної медицини та може бути використана для введення рідких форм лікарських речовин у сечовий міхур.

Аналог способу невідомий.

5 В основу корисної моделі поставлена задача розробити катетер, який після встановлення у сечовий міхур не потребував би додаткової фіксації.

Поставлене завдання вирішується пристроєм, який являє собою гнучку трубку діаметром 2 Fr та довжиною 20 мм, на одному із кінців якої розташована олива діаметром 6 Fr.

Робота пристрою здійснюється таким чином.

10 Під загальним знеболенням виконують нижньо-серединну лапаротомію щури. В операційну рану виводять тіло сечового міхура. Виконують поздовжню цистотомію довжиною 3 мм. Антеградно проводять трубчасту частину катетера через внутрішній отвір сечовивідного каналу по сечовивідному каналу назовні. Ушивають сечовий міхур. Виконують ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивають пошарово наглухо. Для введення рідких форм лікарських засобів у сечовий міхур у післяопераційному періоді пінцетом фіксують трубчасту частину катетера, що знаходиться у зовнішньому отворі сечовивідного каналу, голку шприца вставляють у отвір катетера та вводять лікарський препарат у сечовий міхур.

15 Даний спосіб був застосований в експерименті на 21 лабораторному щурі обох статей масою 150-200 грам. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експерименти були проведені згідно з "Положенням про використання тварин в біомедичних дослідках". З метою забезпечення спорожнення шлунка, перед дослідками тварин залишали на 20 25 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води. Всі дослідки проводили в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Під загальним знеболенням виконували нижньо-серединну лапаротомію піддослідним щурам. В операційну рану виводили тіло сечового міхура. Виконували поздовжню цистотомію довжиною 3 мм. Антеградно проводили трубчасту частину катетера через внутрішній отвір сечовивідного каналу по сечовивідному каналу назовні. Ушивали сечовий міхур. Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо. Для введення рідких форм лікарських засобів у сечовий міхур у післяопераційному періоді пінцетом фіксували трубчасту частину катетера, що знаходилася у зовнішньому отворі сечовивідного каналу. Голку шприца вставляли у отвір катетера та вводили лікарський препарат у сечовий міхур.

35 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурі, який являє собою гнучку трубку діаметром 2 Fr та довжиною 20 мм, на одному із кінців якої розташована олива діаметром 6 Fr.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) **139761**(19) **UA**(51) МПК (2020.01)
A61B 17/00
A61M 25/00(21) Номер заявки: **u 2019 03098**(22) Дата подання заявки: **29.03.2019**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **27.01.2020**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **27.01.2020, Бюл. № 2**(72) Винахідники:
Годован Наталя Леонідівна, UA,
Костюк Олександр Григорович, UA,
Волощук Наталя Іванівна, UA,
Таран Ілля Васильович, UA,
Гребенюк Дмитро Ігорович, UA,
Машевська Оксана Василівна, UA(73) Власник:
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, UA

(54) Назва корисної моделі:

КАТЕТЕР ДЛЯ СЕРІЙНОГО ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У САМОК ЩУРІВ

(57) Формула корисної моделі:

Катетер для серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурі, який являє собою гнучку трубку діаметром 2 Fg та довжиною 20 мм, на одному із кінців якої розташована олива діаметром 6 Fg.

(11) **139761**

| | | |
|--|---|----------------|
| Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент) | | |
| <p>Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.</p> <p>Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.</p> <p>Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 2056210120 необхідно:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org.2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити». | | |
| Уповноважена особа Укрпатенту |  | І.Є. Матусевич |
| 27.01.2020 |  | |





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **138089** (13) **U**
 (51) МПК (2019.01)
A61B 17/00
G01N 33/48 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|---|
| <p>(21) Номер заявки: u 2019 03100</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.03.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2019, Бюл.№ 22</p> | <p>(72) Винахідник(и): Годован Наталя Леонідівна (UA), Костюк Олександр Григорович (UA), Волощук Наталя Іванівна (UA), Таран Ілля Васильович (UA), Гребенюк Дмитро Ігорович (UA), Машевська Оксана Василівна (UA), Камлук Віктор Петрович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p> |
|--|---|

(54) СПОСІБ ГЕРМЕТИЗАЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА ПІСЛЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ПУНКЦІЇ**(57) Реферат:**

Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції, який полягає у проколі пункційною голкою індивідуально підбраної колагенової пластини змоченої кров'ю у центрі, виконанні пункції сечового міхура, пальцьовому притисненні колагенової пластини до стінки сечового міхура та видаленні пункційної голки.

UA 138089 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до урології та може бути використана для попередження підтікання сечі через пункційний отвір у стінці сечового міхура після інтраопераційної пункції.

Найближчий аналог способу невідомий.

5 В основу корисної моделі "Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції" поставлено задачу: розробити спосіб закриття пункційного отвору сечового міхура.

Згідно з корисною моделлю, спосіб полягає у проколі пункційною голкою індивідуально підібраної колагенової пластини змоченої кров'ю у центрі, виконанні пункції сечового міхура, пальцювому притисненні колагенової пластини до стінки сечового міхура та видаленні пункційної голки.

10 Спосіб здійснюють таким чином. Інтраопераційно визначають точку пункції сечового міхура. Колагенову пластину змочують кров'ю та проколюють у центрі пункційною голкою. Виконують пункцію сечового міхура. Після виконання пункції, колагенову пластину пальцями притискають до стінки сечового міхура, чим забезпечують їх щільний контакт та адгезію пластини до стінки.

15 Обережно видаляють пункційну голку із порожнини сечового міхура.

Даний спосіб був застосований в експерименті на 21 лабораторному щурі обох статей масою 150-200 грам. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експерименти були проведені згідно "Положення про використання тварин в біомедичних дослідках". З метою забезпечення спорожнення шлунку, перед дослідом тварин залишали на 20 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води. Всі досліді проводилися в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Під загальним знеболенням виконували нижньо-середню лапаротомію

25 піддослідним щурам. В операційну рану виводили тіло сечового міхура. Визначали точку пункції сечового міхура. Колагенову пластину розмірами 5x5 мм змочували кров'ю із операційної рани та проколювали у центрі пункційною голкою. Виконували пункцію сечового міхура із введенням в сечовий міхур 0,2 мл розчину метиленового синього. Після виконання пункції, колагенову пластину пальцями притискали до стінки сечового міхура, чим забезпечували їх щільний контакт та адгезію пластини до стінки. Обережно видаляли пункційну голку із порожнини сечового міхура. У жодному випадку підтікання розчину метиленового синього із пункційного отвору не спостерігали. Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо.

35 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції, який полягає у проколі пункційною голкою індивідуально підібраної колагенової пластини змоченої кров'ю у центрі, виконанні пункції сечового міхура, пальцювому притисненні колагенової пластини до стінки сечового міхура та видаленні пункційної голки.

40

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) **138089**(19) **UA**(51) МПК (2019.01)
A61B 17/00
G01N 33/48 (2006.01)

(21) Номер заявки: **u 2019 03100**

(22) Дата подання заявки: **29.03.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.11.2019, Бюл. № 22**

(72) Винахідники:
Годован Наталя Леонідівна, UA,
Костюк Олександр Григорович, UA,
Волощук Наталя Іванівна, UA,
Таран Ілля Васильович, UA,
Гребенюк Дмитро Ігорович, UA,
Машевська Оксана Василівна, UA,
Камлук Віктор Петрович, UA

(73) Власник:
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ГЕРМЕТИЗАЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА ПІСЛЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ПУНКЦІЇ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб герметизації сечового міхура після інтраопераційної пункції, який полягає у проколі пункційною голкою індивідуально підібраної колагенової пластини змоченої кров'ю у центрі, виконанні пункції сечового міхура, пальцевому притисненні колагенової пластини до стінки сечового міхура та видаленні пункційної голки.

(11) 138089

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0554211119 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту

25.11.2019



I.Є. Матусевич





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **138090** (13) **U**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ(21) Номер заявки: **u 2019 03101**(22) Дата подання заявки: **29.03.2019**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.11.2019**(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.11.2019, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

Годован Наталя Леонідівна (UA),
Костюк Олександр Григорович (UA),
Волощук Наталя Іванівна (UA),
Таран Ілля Васильович (UA),
Гребенюк Дмитро Ігорович (UA),
Машевська Оксана Василівна (UA)

(73) Власник(и):

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.
ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ ЗМЕНШЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДОКСОРУБІЦИНУ ПРИ ОНКОПРОЦЕСІ В СЕЧОВОМУ МІХУРІ

(57) Реферат:

Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі, що передбачає введення доксорубіцину у терапевтичних дозах, причому доксорубіцин вводять внутрішньоміхурово.

UA 138090 U

UA 138090 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до фармакології, клінічної фармакології, кардіології, онкології та може бути використана для зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при проведенні хіміотерапії з приводу онкопроцеса в сечовому міхурі.

- 5 Відомий спосіб внутрішньовенного введення доксорубіцину у терапевтичних дозах (Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. Ann Intern Med. 1982 Feb;96(2): 133-9. PubMedPMID: 7059060.).

Недоліки відомого способу: при внутрішньовенному введенні доксорубіцин проявляє кардіотоксичну дію у вигляді розвитку дилатативної кардіоміопатії.

- 10 В основу корисної моделі "Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі" поставлено задачу шляхом внутрішньоміхурового введення доксорубіцину у терапевтичних дозах, зменшити прояви його кардіотоксичної дії.

Поставлена задача забезпечується способом, що передбачає введення доксорубіцину у терапевтичних дозах, причому доксорубіцин вводять внутрішньоміхурово.

- 15 Спосіб здійснюють таким чином. Пацієнтам, яким призначена хіміотерапія виконують внутрішньоміхурове введення доксорубіцину у терапевтичних дозах.

- 20 Даний спосіб був застосований в експерименті на 42 лабораторних щурах обох статей масою 150-200 грам. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експерименти були проведені згідно "Положення про використання тварин в біомедичних дослідках". Щурі випадковим чином були розділені на три групи. Щурам першої групи виконували внутрішньовенне введення доксорубіцину у дозі 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

- 25 Щурам другої групи виконували внутрішньоміхурове введення доксорубіцину у дозі 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів. Щурам контрольної групи не виконували жодних маніпуляцій. Через 1 тиждень після останньої ін'єкції виконували забір матеріалу для гістологічного (серце) та біохімічного (кров на лактатдегідрогеназу, креатинфосфокиназу та тропоніни) досліджень. У всіх щурів першої групи результати морфологічного та біохімічного досліджень продемонстрували наявність вираженої дилатативної кардіоміопатії. У всіх щурів другої групи зміни досліджуваних показників статистично не відрізнялися від показників у щурів контрольної групи, що свідчить про відсутність кардіотоксичної дії доксорубіцину при внутрішньоміхуровому його введенні.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі, що передбачає введення доксорубіцину у терапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що доксорубіцин вводять внутрішньоміхурово.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) **138090**(19) **UA**(51) МПК (2019.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 35/00

(21) Номер заявки: **u 2019 03101**

(22) Дата подання заявки: **29.03.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.11.2019, Бюл. № 22**

(72) Винахідники:
Годован Наталя Леонідівна, UA,
Костюк Олександр Григорович, UA,
Волощук Наталя Іванівна, UA,
Таран Ілля Васильович, UA,
Гребенюк Дмитро Ігорович, UA,
Машевська Оксана Василівна, UA

(73) Власник:
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ЗМЕНШЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДОКСОРУБІЦИНУ ПРИ ОНКОПРОЦЕСІ В СЕЧОВОМУ МІХУРІ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб зменшення кардіотоксичної дії доксорубіцину при онкопроцесі в сечовому міхурі, що передбачає введення доксорубіцину у терапевтичних дозах, який відрізняється тим, що доксорубіцин вводять внутрішньоміхурово.

(11) 138090

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0555211119 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту

25.11.2019



І.Є. Матусевич



UA 138091 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до експериментальної медицини, фармакології, клінічної фармакології, кардіології, онкології та може бути використана для дослідження кардіотоксичної дії доксорубіцину та пошуку шляхів її профілактики та корекції.

Найближчий аналог способу невідомий.

- 5 В основу корисної моделі "Спосіб моделювання кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів" поставлено задачу: розробити спосіб введення доксорубіцину, який би забезпечував оптимальну виживаність піддослідних тварин із розвитком у них дилатативної кардіоміопатії.

Поставлена задача вирішується способом, який полягає у інтраперитонеальному введенні доксорубіцину у дозі 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

- 10 Спосіб здійснюють таким чином. Щура фіксують у вертикальному положенні за холку та задні лапи. Виконують інтраперитонеальну ін'єкцію доксорубіцину у дозі 5 мг/кг. Процедуру повторюють 5 разів з інтервалом у тиждень.

Даний спосіб був застосований в експерименті на 21 лабораторному щурі обох статей масою 150-200 грам. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експерименти були проведені згідно з "Положенням про використання тварин в біомедичних дослідках". Всім щурам виконували інтраперитонеальне введення доксорубіцину у дозі 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів. Через 1 тиждень після останньої ін'єкції виконували забір матеріалу для гістологічного (серце) та біохімічного (кров на лактатдегідрогеназу, креатинфосфокіназу та тропоніни) досліджень. У всіх щурів результати морфологічного та біохімічного досліджень продемонстрували наявність вираженої дилатативної кардіоміопатії.

- 15
- 20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 25 Спосіб моделювання кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів, який полягає у інтраперитонеальному введенні доксорубіцину у дозі 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) **138091**(19) **UA**(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)(21) Номер заявки: **u 2019 03102**(22) Дата подання заявки: **29.03.2019**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.11.2019, Бюл. № 22**

(72) Винахідники:

**Годован Наталя Леонідівна, UA,
Костюк Олександр Григорович, UA,
Волощук Наталя Іванівна, UA,
Таран Ілля Васильович, UA,
Гребенюк Дмитро Ігорович, UA,
Машевська Оксана Василівна, UA**

(73) Власник:

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, UA**

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДОКСОРУБІЦИНУ У ЩУРІВ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб моделювання кардіотоксичної дії доксорубіцину у щурів, який полягає у інтраперитонеальному введенні доксорубіцину у дозі 5 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

(11) 138091

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0556211119 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту



I.Є. Матусевич

25.11.2019

ДОДАТОК Г-5





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **138092** (13) **U**

(51) МПК

G09B 23/28 (2006.01)**G09B 23/36** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|---|
| <p>(21) Номер заявки: u 2019 03104</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.03.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2019, Бюл.№ 22</p> | <p>(72) Винахідник(и): Годован Наталя Леонідівна (UA), Костюк Олександр Григорович (UA), Волощук Наталя Іванівна (UA), Таран Ілля Васильович (UA), Гребенюк Дмитро Ігорович (UA), Машевська Оксана Василівна (UA), Балацький Олексій Романович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p> |
|--|---|

(54) СПОСІБ СЕРІЙНОГО ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У САМОК ЩУРІВ

(57) Реферат:

Спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів, який полягає у виконанні нижньо-середньої лапаротомії, поздовжньої цистотомії, антеградному проведенні трубчатої частини катетера з оливою на проксимальному кінці через внутрішній отвір сечовивідного каналу, ушивання сечового міхура, ушивання передньої черевної стінки, серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у післяопераційному періоді через встановлений катетер.

UA 138092 U

UA 138092 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до експериментальної медицини та може бути використана для подальшого серійного введення рідких форм лікарських речовин у сечовий міхур.

Аналог способу невідомий.

5 В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів, який не потребує виконання релaparотомії для кожного введення лікарського засобу.

10 Поставлена задача забезпечується способом, який полягає у виконанні нижньо-серединної лапаротомії, поздовжньої цистотомії, антеградному проведенні трубчатого частини катетера з оливою на проксимальному кінці через внутрішній отвір сечовивідного каналу, ушивання сечового міхура, ушивання передньої черевної стінки, серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у післяопераційному періоді через встановлений катетер.

15 Спосіб здійснюють таким чином. Під загальним знеболенням виконують нижньо-серединну лапаротомію щуру. В операційну рану виводять тіло сечового міхура. Виконують поздовжню цистотомію довжиною 3 мм. Антеградно проводять трубчасту частину катетера через внутрішній отвір сечовивідного каналу по сечовивідному каналу назовні. Ушивають сечовий міхур. Виконують ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивають пошарово наглухо. У післяопераційному періоді проводять серійне внутрішньоміхурове введення лікарських засобів через встановлений катетер.

20 Даний спосіб був застосований в експерименті на 21 лабораторному щурі обох статей масою 150-200 грам. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експерименти були проведені згідно з "Положенням про використання тварин в біомедичних дослідках". З метою забезпечення спорожнення шлунка, перед дослідом тварин залишали на 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води. Всі досліді проводили в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Під загальним знеболенням виконували нижньо-серединну лапаротомію

25 піддослідним щурам. В операційну рану виводили тіло сечового міхура. Виконували поздовжню цистотомію довжиною 3 мм. Антеградно проводили трубчасту частину катетера через внутрішній

30 отвір сечовивідного каналу по сечовивідному каналу назовні. Ушивали сечовий міхур. Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо. Для введення рідких форм лікарських засобів у сечовий міхур у післяопераційному періоді пінцетом фіксували трубчасту частину катетера, що знаходилася у зовнішньому отворі сечовивідного каналу. Голку шприца вставляли у отвір катетера та вводили лікарський препарат у сечовий міхур.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів, який полягає у виконанні нижньо-серединної лапаротомії, поздовжньої цистотомії, антеградному проведенні трубчатого частини катетера з оливою на проксимальному кінці через внутрішній отвір сечовивідного каналу, ушивання сечового міхура, ушивання передньої черевної стінки, серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у післяопераційному періоді через встановлений катетер.

45

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) 138092

| | | |
|--|---|----------------|
| Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент) | | |
| <p>Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.</p> <p>Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.</p> <p>Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0557211119 необхідно:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org.2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити». | | |
| Уповноважена особа Укрпатенту |  | І.С. Матусевич |
| 25.11.2019 |  | |

(11) **138092**(19) **UA**(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
G09B 23/36 (2006.01)

| | |
|--|---|
| <p>(21) Номер заявки: u 2019 03104</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.03.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2019</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.11.2019, Бюл. № 22</p> | <p>(72) Винахідники: Годован Наталя Леонідівна, UA, Костюк Олександр Григорович, UA, Волощук Наталя Іванівна, UA, Таран Ілля Васильович, UA, Гребенюк Дмитро Ігорович, UA, Машевська Оксана Василівна, UA, Балацький Олексій Романович, UA</p> <p>(73) Власник: ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, UA</p> |
|--|---|

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ СЕРІЙНОГО ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОГО ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У САМОК ЩУРІВ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у самок щурів, який полягає у виконанні нижньо-серединної лапаротомії, поздовжньої цистотомії, антеградному проведенні трубчастої частини катетера з оливою на проксимальному кінці через внутрішній отвір сечовивідного каналу, ушивання сечового міхура, ушивання передньої черевної стінки, серійного внутрішньоміхурового введення лікарських засобів у післяопераційному періоді через встановлений катетер.





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **138093** (13) **U**
 (51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
G09B 23/36 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 03105**
 (22) Дата подання заявки: **29.03.2019**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2019, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):
 Годован Наталя Леонідівна (UA),
 Костюк Олександр Григорович (UA),
 Волощук Наталя Іванівна (UA),
 Таран Ілля Васильович (UA),
 Гребенюк Дмитро Ігорович (UA),
 Машевська Оксана Василівна (UA)
 (73) Власник(и):
 ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
 МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.
 ПИРОГОВА,
 вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ СУБКУТАННОЇ ФІКСАЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА ДЛЯ НАСТУПНОЇ ПУНКЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Реферат:

Спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті, який полягає у створенні діастазу м'язів передньої черевної стінки по білій лінії в проекції шийки сечового міхура, фіксацію діастазу за допомогою пластикового кільця та наступну субкутанну транспозицію тіла сечового міхура через пластикове кільце.

UA 138093 U

UA 138093 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до експериментальної медицини та може бути використана для подальшого серійного введення рідких форм лікарських речовин у сечовий міхур.

Аналог способу невідомий.

5 В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб фіксації сечового міхура у підшкірній клітковині передньої черевної стінки.

Поставлена задача забезпечується способом, який полягає у створенні діастазу м'язів передньої черевної стінки по білій лінії в проекції шийки сечового міхура, фіксацію діастазу за допомогою пластикового кільця та наступну субкутанну транспозицію тіла сечового міхура через пластикове кільце.

10 Спосіб здійснюють таким чином. Під загальним знеболенням виконують нижньо-серединну лапаротомію щуру. В нижній частині операційної рани окремими вузловими швами фіксують пластикове кільце таким чином, щоб площина кільця співпадає із площиною передньої черевної стінки. У підшкірній жировій клітковині формують кишеньку. Через кільце проводять тіло спороженого сечового міхура та розміщують його у сформованій кишеньці. Виконують ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивають пошарово наглухо.

15 Даний спосіб був застосований в експерименті на 21 лабораторному щурі обох статей масою 150-200 грам. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експерименти були проведені згідно "Положення про використання тварин в біомедичних дослідках". З метою забезпечення спороження шлунку, перед дослідом тварин залишали на 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води. Всі дослідники проводили в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Під загальним знеболенням виконували нижньо-серединну лапаротомію піддослідним щурам. В нижній частині операційної рани окремими вузловими швами фіксували пластикове кільце таким чином, щоб площина кільця співпадала із площиною передньої черевної стінки. У підшкірній жировій клітковині формували кишеньку. Через кільце проводили тіло спороженого сечового міхура та розміщували його у сформованій кишеньці. Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо. Для введення рідких форм лікарських засобів у сечовий міхур у післяопераційному періоді пальпаторно визначали найвищу точку сечового міхура, розміщеного підшкірно та виконували пункцію сечового міхура у цій точці. В усіх випадках препарат був введений безпосередньо в порожнину сечового міхура.

35 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті, який полягає у створенні діастазу м'язів передньої черевної стінки по білій лінії в проекції шийки сечового міхура, фіксацію діастазу за допомогою пластикового кільця та наступну субкутанну транспозицію тіла сечового міхура через пластикове кільце.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) **138093**(19) **UA**(51) **МПК****G09B 23/28 (2006.01)****G09B 23/36 (2006.01)**

(21) Номер заявки: **u 2019 03105**

(22) Дата подання заявки: **29.03.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.11.2019, Бюл. № 22**

(72) Винахідники:
Годован Наталя Леонідівна, UA,
Костюк Олександр Григорович, UA,
Волощук Наталя Іванівна, UA,
Таран Ілля Васильович, UA,
Гребенюк Дмитро Ігорович, UA,
Машевська Оксана Василівна, UA

(73) Власник:
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
 вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ СУБКУТАННОЇ ФІКСАЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА ДЛЯ НАСТУПНОЇ ПУНКЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб субкутанної фіксації сечового міхура для наступної пункції в експерименті, який полягає у створенні діастазу м'язів передньої черевної стінки по білій лінії в проекції шийки сечового міхура, фіксацію діастазу за допомогою пластикового кільця та наступну субкутанну транспозицію тіла сечового міхура через пластикове кільце.

(11) **138093**

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0562211119 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту

25.11.2019



I.С. Матусевич

ДОДАТОК Г-7





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **138094** (13) **U**
 (51) МПК (2019.01)
A61B 17/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 03106**
 (22) Дата подання заявки: **29.03.2019**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2019, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):
 Годован Наталя Леонідівна (UA),
 Костюк Олександр Григорович (UA),
 Волощук Наталя Іванівна (UA),
 Таран Ілля Васильович (UA),
 Гребенюк Дмитро Ігорович (UA),
 Машевська Оксана Василівна (UA),
 Бондар Роман Анатолійович (UA)
 (73) Власник(и):
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
 МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.
 ПИРОГОВА,**
 вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ ТРАНСКУТАННОЇ ПУНКЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА У ЩУРІВ**(57) Реферат:**

Спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів, який полягає у введенні пункційної голки із розрідженням у шприці перпендикулярно до площини передньої черевної стінки у сечовий міхур у точці, яка знаходиться на перетині лінії, що з'єднує правий кульшовий суглоб та ліву краніальну вентральну клубову ость, та перпендикулярно до лінії, що з'єднує кульшові суглоби у точці на межі першої чверті даної лінії справа, до появи у шприці сечі.

UA 138094 U

UA 138094 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до експериментальної медицини та може бути використана для введення рідких форм лікарських речовин у сечовий міхур.

Аналог способу невідомий.

5 В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів із урахуванням топографічних орієнтирів.

10 Поставлена задача вирішена способом, який полягає у введенні пункційної голки із розрідженням у шприці перпендикулярно до площини передньої черевної стінки у сечовий міхур у точці, яка знаходиться на перетині лінії, що з'єднує правий кульшовий суглоб та ліву краніальну вентральну клубову ость, та перпендикуляром до лінії, що з'єднує кульшові суглоби у точці на межі першої чверті даної лінії справа, до появи у шприці сечі.

15 Спосіб здійснюють таким чином. Щура фіксують у вертикальному положенні за холку та задні лапи. Пальпаторно визначають основні орієнтири: правий та лівий кульшові суглоби, ліву краніальну вентральну клубову ость. Місце пункції визначають як точку, яка знаходиться на перетині лінії, що з'єднує правий кульшовий суглоб та ліву краніальну вентральну клубову ость, та перпендикуляром до лінії, що з'єднує кульшові суглоби у точці на межі першої чверті даної лінії справа. В даній точці виконують введення пункційної голки із розрідженням у шприці перпендикулярно до площини передньої черевної стінки до появи у шприці сечі.

20 Даний спосіб був застосований в експерименті на 21 лабораторному щурі обох статей масою 150-200 грам. Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі експерименти були проведені згідно "Положення про використання тварин в біомедичних досліджах". З метою забезпечення спорожнення шлунку, перед дослідом тварин залишали на 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води. Всі досліді проводили в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Щурів фіксували у горизонтальному положенні на операційному столику. Пальпаторно визначали основні орієнтири: правий та лівий кульшові суглоби, ліву краніальну вентральну клубову ость. Місце пункції визначали як точку, яка знаходиться на перетині лінії, що з'єднує правий кульшовий суглоб та ліву краніальну вентральну клубову ость, та перпендикуляром до лінії, що з'єднує кульшові суглоби у точці на межі першої чверті даної лінії справа. В даній точці виконували введення пункційної голки із розрідженням у шприці перпендикулярно до площини передньої черевної стінки до появи у шприці сечі. В сечовий міхур вводили 0,2 мл розчину метиленового синього. Про внутрішньоміхурове введення розчину метиленового синього свідчило синє забарвлення сечі, що виділялася із сечовивідних шляхів. Для виключення потраплення розчину метиленового синього у черевну порожнину через 30 хвилин після пункції сечового міхура щурам під загальним знеболенням виконували нижньосередню лапаротомію піддослідним щурам. Виконували ревізію черевної порожнини на предмет наявності розчину метиленового синього. В усіх піддослідних тварин сліди розчину в черевній порожнині були відсутні. Після ревізії черевну порожнину промивали розчином антисептика. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо.

40

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45 Спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів, який полягає у введенні пункційної голки із розрідженням у шприці перпендикулярно до площини передньої черевної стінки у сечовий міхур у точці, яка знаходиться на перетині лінії, що з'єднує правий кульшовий суглоб та ліву краніальну вентральну клубову ость, та перпендикуляром до лінії, що з'єднує кульшові суглоби у точці на межі першої чверті даної лінії справа, до появи у шприці сечі.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

(11) **138094**(19) **UA**(51) МПК (2019.01)
A61B 17/00

(21) Номер заявки: **u 2019 03106**
 (22) Дата подання заявки: **29.03.2019**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**
 (46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.11.2019, Бюл. № 22**

(72) Винахідники:
Годован Наталя Леонідівна, UA,
Костюк Олександр Григорович, UA,
Волощук Наталя Іванівна, UA,
Таран Ілля Васильович, UA,
Гребенюк Дмитро Ігорович, UA,
Машевська Оксана Василівна, UA,
Бондар Роман Анатолійович, UA

(73) Власник:
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
 вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ТРАНСКУТАННОЇ ПУНКЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА У ЩУРІВ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб транскутанної пункції сечового міхура у щурів, який полягає у введенні пункційної голки із розрідженням у шприці перпендикулярно до площини передньої черевної стінки у сечовий міхур у точці, яка знаходиться на перетині лінії, що з'єднує правий кульшовий суглоб та ліву краніальну вентральну клубову ость, та перпендикулярно до лінії, що з'єднує кульшові суглоби у точці на межі першої чверті даної лінії справа, до появи у шприці сечі.

(11) **138094**

| | | |
|--|---|----------------|
| Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент) | | |
| <p>Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.</p> <p>Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.</p> <p>Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0564211119 необхідно:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org.2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити». | | |
|  |  | І.Є. Матусевич |
| Уповноважена особа Укрпатенту | | |
| 25.11.2019 | | |