

УДК 616.22-006:616-084:615

В.И. ТРОЯН, И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, И.А. СИНАЙКО

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ТКАНЯХ ГОРТАНИ И БИОХИМИЧЕСКОМ ГОМЕОСТАЗЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ НА ЛУЧЕВОМ ЭТАПЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Каф. оториноларингологии (зав. – проф. В.И. Троян),
каф. фармакологии (зав. – проф. И.Ф. Беленичев) Запорож. гос. мед. ун-та
(ректор – проф. Ю.М. Колесник)*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ В ТКАНИНАХ ГОРТАНІ І БІОХІМІЧНОМУ ГОМЕОСТАЗІ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ НА ПРОМЕНЕВОМУ ЕТАПІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Троян В.І., Беленічев І.Ф., Сінайко І.А. (Запоріжжя)

Розширена анотація

Актуальність: Незважаючи на постійне вдосконалення методичного та технічного арсеналу променевої терапії, пошкодження з боку слизової оболонки і хрящів гортані, які в 30-40% випадків виникають під час її проведення, є одним з основних обмежень, що перешкоджають ефективному протипухлинному лікуванню у хворих на рак гортані. Ефективність традиційних лікувальних заходів щодо їх профілактики відносно невелика, що, на наш погляд, зумовлено недостатньою вивченістю первинних патогенетичних механізмів розвитку ранніх місцевих променевих ускладнень, зокрема, недооцінкою ролі оксидативного стресу в патогенезі порушення мікроциркуляції в опромінених тканинах гортані.

Мета дослідження: зниження частоти виникнення ранніх місцевих запальних променевих ускладнень у хворих на рак гортані на основі проведення патогенетично обґрунтованої антиоксидантної, ендотеліопротективної і вазодилаторної фармакотерапії.

Матеріали і методи: До контрольної групи (КГ) увійшли 25 пацієнтів, у яких променевий етап комбінованого лікування супроводжувався традиційним лікувально-діагностичними веденням. Основну групу (ОГ) склали пацієнти (n=24), у яких променевий етап комбінованого лікування супроводжувався застосуванням розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу, індукованого променевою терапією, визначали маркери окисної модифікації білка (ОМБ) – альдегідні фенілгідрозони (АФГ) і карбоксіфенілгідрозони (КФГ), які є найбільш ранніми індикаторами окисного пошкодження ендотелію мікроциркуляторного русла. Стан антиоксидантної системи оцінювали за рівнем загальних тіолів та відновленого глутатіону в плазмі крові. Стан мікроциркуляції в тканинах гортані оцінювали за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ).

Результати та обговорення: Фармакокорекція патологічних процесів, що виникають в про- і антиоксидантному гомеостазі у хворих основної групи, яка була проведена препаратом тіотриазолін, дозволила нормалізувати порушення шляхом зниження вмісту АФГ (на 8,66%), КФГ (на 14,31%), збільшити рівень відновленого глутатіону (на 11,07%) і загальних тіолов (на 15,91%) порівняно з пацієнтами контрольної групи. Фармакокорекція порушень мікроциркуляції, які виникають у опромінених тканинах за ангіоспастичним типом, яка була проведена за допомогою пентоксифіліна, дозволила збільшити показник мікроциркуляції на 19,61%, нормовану амплітуду в міогенному діапазоні – на 26,49%, знизити міогенний тонус на 36,06% і показник шунтування – на 9%, що свідчило про деблокацію спазматичного компоненту в мікроциркуляторному руслі опромінених тканин гортані. Таким чином, застосування патогенетично обґрунтованої антиоксидантної, ендотеліопротективної і вазодилаторної фармакокорекції порушень у про- і антиоксидантних системах гомеостазу та пов'язаних з ними порушень мікроциркуляції в тканинах гортані у хворих на рак гортані, на променевому етапі комбінованого лікування – ефективний метод профілактики місцевих постпроменевих ускладнень, проведення якого достовірно зменшує частоту виникнення хондроперихондрита гортані в основній групі в порівнянні з контрольною на 27,5% (p < 0,05).

Ключові слова: рак гортані, променева терапія, порушення мікроциркуляції, оксидативний стрес, ранні місцеві постпроменеві ускладнення, фармакокорекція.

THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOCORRECTION DISORDERS OF MICROCIRCULATION IN THE TISSUES OF THE LARYNX AND BIOCHEMICAL HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER DURING RADIATION STAGE OF COMBINED TREATMENT

Troyan V.I., Belenichev I.F., Sinaiko I.A. (Zaporozhzhye)

State Institution «Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine»
e-mail: entzsmu@mail.ru

Extended annotation

Actuality: Despite the constant improvement of the methodological and technical Arsenal radiotherapy arising during its implementation in 30-40% of cases of damage from mucous membranes and cartilages of the larynx are still one of the main constraints hindering effective antitumor treatment in patients with laryngeal cancer. Efficiency traditional therapeutic measures for their prevention is relatively small, which, in our opinion, due to lack of knowledge of primary pathogenetic mechanisms of development of early local radiotherapy complications, in particular, underestimation of the role of oxidative stress in the pathogenesis of disorders of microcirculation in irradiated tissues of the larynx, leading to their appearance

Research aim: reduce the incidence of early local inflammatory radiotherapy complications in patients with cancer of the larynx, through the undertaking of pathogenetically justified antioxidant, endotheliopathy and vasodilatory pharmacotherapy.

Materials and methods: The control group (CG) included 25 patients in whom radiation phase of the combined treatment was accompanied by traditional diagnostic and treatment management. The core group (CG) consisted of patients (n=24), in which the radiation phase of the combined treatment was accompanied by the implementation of preventive and curative complex. To estimate the intensity of oxidative stress induced by radiation therapy were identified markers of oxidative modification of protein – aldehyde phenylhydrazone (AFG) and carboxyphenylhydrazone (CFG), which are the earliest indicators of oxidative damage to the endothelium of the microvasculature. The state of the antioxidant system was evaluated by the level of total thiols and glutathione in plasma. The state of microcirculation in the tissues of the larynx was estimated using the method of laser Doppler flowmetry (LDF).

Results and discussion: Ongoing pharmacocorrection emerging pathological processes in pro- and antioxidant homeostasis in patients OG drug thiotriazole allowed to normalize it by reducing the amount AFG on 8,66%, CFG on 14,31%, to increase the glutathione level on 11,07% and total thiols on 15,91% compared to KG. Pharmacocorrection arising in irradiated tissues disorders of microcirculation in angiospastic type using pentoxifylline allowed to increase microcirculation index on 19,61%, the normalized amplitude in myogenic range on 26,49%, reduce myogenic tone on 36,06% and by pass 9%, indicating that deblocation spasmatic component in the microvasculature of irradiated tissues of the larynx. Thus, the use of pathogenetically justified antioxidant, endothelioprotective and vasodilatory pharmacocorrection violations in pro- and antioxidant systems and associated disorders of microcirculation in the tissues of the larynx in patients with laryngeal cancer is an effective method of preventing local postradiation complications, as it significantly reduces the incidence of hondroperichondritis in the main group compared to the control by 27,5 % (p<0,05).

Key words: larynx cancer, radiation therapy, impaired microcirculation, oxidative stress, early local postradiation complications, pharmacocorrection.

Одним из компонентов комбинированного лечения больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ является лучевая терапия. Несмотря на постоянное совершенствование методического и технического арсенала лучевой терапии, возникающие во время ее проведения в 30-40 % случаев повреждения слизистой оболочки и хрящей гортани по-прежнему являются одними из основных ограничений, препятствующих эффективному противоопухолевому лечению у этой категории пациентов [2, 4, 7, 13, 14]. Наиболее широко применяемые в настоящее время средства профилактики и лечения при лучевых осложнениях включают антибактериальные и иммуностимулирующие

препараты, антигистаминные и противовоспалительные средства, стимуляторы репаративной регенерации [1, 9, 12, 15, 19, 22]. Однако эффективность такого комплекса лечебных мероприятий относительно невелика, что, на наш взгляд, обусловлено недостаточной изученностью первичных механизмов развития ранних местных лучевых осложнений, в частности недооценкой роли оксидантного стресса в патогенезе нарушения микроциркуляции (МЦ) в облученных тканях гортани, ведущего к его появлению [6, 8, 10, 17, 18, 21, 25, 27, 28].

Ранее нами [16] у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ на лучевом этапе комбинированного лечения было выполнено исследо-

вание состояния показателей про- и антиоксидантных систем, а также микроциркуляции в тканях гортани. В результате этой работы, нами была выявлена прямая корреляционная связь между повышением показателей окислительной модификации белка, спастическим типом микроциркуляции и возникновением ранних местных лучевых осложнений, а также обратная корреляционная связь между частотой их развития и дефицитом антиоксидантной системы. Полученные данные явились основанием для разработки патогенетически обоснованной антиоксидантной, эндотелиопротекторной и вазодилаторной фармакокоррекции при возникающих нарушениях, а также для изучения эффективности ее применения с целью профилактики появления ранних местных лучевых осложнений.

Цель исследования: снижение частоты развития ранних местных воспалительных лучевых осложнений у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ на основе проведения патогенетически обоснованной антиоксидантной, эндотелиопротекторной и вазодилаторной фармакотерапии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 49 больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀, которые находились на обследовании и комбинированном лечении в ЛОР-клинике Запорожского ГМУ с декабря 2011 по декабрь 2013 г. Из них в контрольную группу (КГ) вошли 25 пациентов, у которых лучевой этап комбинированного лечения сопровождался традиционным лечебно-диагностическим ведением. Основную группу (ОГ) составили лица (n=24), у которых лучевой этап комбинированного лечения сопровождался применением разработанного лечебно-профилактического комплекса.

Большинство обследуемых (КГ) составляли мужчины – 24 (96%), женщина была 1 (4%), средний возраст – 57,5±0,98 лет. При гистологическом исследовании у больных во всех случаях выявлен плоскоклеточный рак с преобладанием ороговевающей формы (81%). При определении степени гистологической дифференциации опухолей у 72% пациентов отмечена средняя степень дифференцировки (G2).

Проведенный анализ структуры ранних местных лучевых осложнений у пациентов КГ показал, что традиционное медикаментозное ведение лучевого этапа комбинированного лечения сопровождалось возникновением хондроперихондрита гортани у 40% обследуемых.

В основной группе пациентов также преобладали мужчины было 22 (91,6%), женщин было 2 (8,33%), средний возраст обследуемых 54,3±0,95 лет; при морфологическом исследовании у всех 24 больных диагностирован плоскоклеточный рак с преобладанием ороговевающей формы (74,4%) средней степени дифференцировки (79,0%).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что обе группы пациентов были идентичны по основным параметрам. Все больные получали комбинированное лечение по стандартам с использованием современных методов. На I этапе выполнялись различные по объему резекции гортани: в КГ расширенная хордэктомия – у 60,4%, фронтально-латеральная резекция – у 25,5%; в ОГ – у 55,9 и 26,7%, соответственно.

На II этапе комбинированного лечения осуществлялся курс дистанционной телегамматерапии (ДТГТ) на ложе удаленной опухоли и регионарные лимфатические коллекторы с подведением СОД 40 Гр.

Для оценки интенсивности оксидантного стресса, индуцированного лучевой терапией, определялись маркеры окислительной модификации белка (ОМБ) – альдегидные фенолгидразоны (АФГ) и карбоксифенилгидразоны (КФГ), которые являются наиболее ранними индикаторами окислительного повреждения эндотелия микроциркуляторного русла. Состояние антиоксидантной системы оценивалось по уровню общих тиолов и восстановленного глутатиона в плазме крови.

Биохимические исследования выполнялись согласно методическим рекомендациям для спектрофотометра LIBRAS32PC (Великобритания) с использованием реактивов фирмы Sigma.

Состояние микроциркуляции в тканях гортани оценивалось с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии

(ЛДФ). В процессе исследования определялся показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции (σ) и коэффициент ее вариации (K_v). Для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла (МЦР) использовались нормированные амплитуды активных (нейрогенного $A_n/3\sigma$, миогенного $A_m/3\sigma$) и пассивных (дыхательного $A_d/3\sigma$, сердечного $A_c/3\sigma$) механизмов регуляции кровотока, определяемые с помощью программного обеспечения прибора ЛАКК-02 – «LDF 2.20.0.507WL».

Контролирование клинической характеристики облучаемой резецированной гортани осуществлялось физикальными и видеоэндоскопическими методами с помощью операционного микроскопа и ригидного эндоскопа с видеокамерой.

Статистическая обработка производилась в программе Statistica 7,0 с применением методов непараметрической статистики. Для статистического анализа использовалась описательная статистика, а для сравнения разницы в двух независимых группах – критерий U Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявленные нами нарушения в про- и антиоксидантном гомеостазе и микроциркуляторном русле у больных раком гортани $T_{1-2}N_0M_0$ на лучевом этапе комбинированного лечения свидетельствовали о депрессивном влиянии ДТГТ на тиолдисульфидную систему с последующим окислительным повреждением эндотелия сосудов перихондрия щитовидного хряща, ведущим к возникновению ранних местных воспалительных лучевых осложнений. Поэтому нам с целью коррекции возникающих патологических процессов в про- и антиоксидантном гомеостазе представилось целесообразным применить, перепарат «Тиотриазолин», содержащий в своей структуре тиоловую группу. Благодаря ее высоким восстановительным свойствам препарат переводит свободные радикалы кислорода в неактивное состояние и способствует реактивированию антиоксидантных ферментов. Это, кроме всего прочего, способствует еще

и более эффективному расходованию антиоксиданта токоферола (витамина Е), что позволяет сохранить структуру и функции клеток [5, 11].

Кроме того, тиотриазолин способен вносить весомый вклад в такое патогенетическое звено, как местное нарушение кровообращения по ишемическому типу. Ее прямым следствием является кислородное голодание тканей, довольно быстро приводящее к необратимым изменениям в клетках с исходами в некроз и апоптоз.

Тиотриазолин назначался по ступенчатой схеме: первые 10 дней ДТГТ – 2 мл 2,5% раствора в/м 2 раза в день, а затем на протяжении 20 дней перорально по 200 мг 3 раза в сутки.

С целью коррекции возникающих в облученных тканях нарушений в МЦР по ангиоспастическому типу нами использовался препарат «Агапурин», действующим веществом которого является пентоксифиллин, улучшающий микроциркуляцию в тканях за счет повышения эластичности (деформируемости) и снижения агрегационной активности эритроцитов, уменьшения вязкости и улучшения текучести крови [23, 26]. Сосудорасширяющий эффект препарата проявляется в основном на спазмированных сосудах (спазмолитическое действие). Установлено, что пентоксифиллин снижает адгезию и агрегацию полиморфноядерных лейкоцитов, предупреждает повреждающее действие их на клетки сосудистого эндотелия. Кроме того, пентоксифиллин угнетает продукцию кислородных радикалов, а также высвобождение гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы нейтрофилами. При применении пентоксифиллина уменьшалось количество постлучевых местных осложнений у больных с опухолями головы и шеи [20].

Агапурин назначался по ступенчатой схеме: с первого по 10-й день облучения – 5 мл на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида капельно 1 раз в сутки, а затем на протяжении 20 дней перорально по 100 мг – 3 раза в день.

При изучении эффективности дифференцированной коррекции нарушений в про- и антиоксидантном гомеостазе у больных основной группы нами была проанализи-

зирована динаміка содержания маркеров оксидантного стресса в крови, индуциро-

ванного лучевой терапией, как в контрольной, так и в основной группах (табл. 1).

Таблица 1

Содержание маркеров оксидантного стресса в плазме крови у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀, индуцированного лучевой терапией

Группы больных	АФГ усл.ед. г/белка	КФГ усл. ед. г/белка
	M±m	
Контрольная	10,15±0,60	5,31±0,26
Основная	9,27±0,36	4,55±0,26

Данные таблицы показывают, что показатели прооксидантной системы в ОГ становятся более стабильными, чем в КГ: снижается содержание АФГ на 8,66%, а КФГ – на 14,31%, что свидетельствует о патогенетически обоснованном и эффективном проведении коррекции выявленных нарушений.

На эффективность фармакокоррекции показателей про- и антиоксидантной систем в ОГ указывал прирост такого важного компонента антиоксидантной системы, как восстановленный глутатион, на 11,07% по сравнению с КГ, который, взаимодействуя с NO, образует нитрозоглутатион, обладаю-

щий эндотелиопротекторным действием. Прирост восстановленного глутатиона сопровождался увеличением в ОГ восстановленных эквивалентов тиол-дисульфидной системы на 15,91% по сравнению с КГ (табл. 2).

Таким образом, патогенетически обоснованная фармакокоррекция показателей про- и антиоксидантной систем в ОГ тиотриазолином, обладающим антиоксидантным и эндотелиопротекторным действием, и агапурином с вазодилаторным эффектом приводила к нормализации и более стабильному состоянию показателей микроциркуляции в тканях гортани (табл. 3).

Таблица 2

Показатели антиоксидантной системы у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ на фоне ДТГТ

Группы больных	Глутатион восст., ммоль/г Hb	Общие тиолы, ммоль/г Hb
	M±m	
Контрольная	17,51±0,8	10,57±0,53
Основная	19,69±2,01	12,57±0,53

Таблица 3

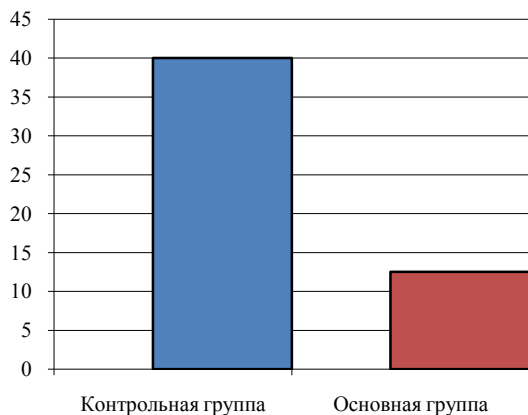
Показатели ЛДФ-метрии у больных раком гортани T₂N₀M₀ на лучевом этапе комбинированного лечения

Группы больных	ПМ, пф. ед.	Н/Зс	М/Зс	НТ	МТ	ПШ
	M±m					
Контрольная	24,50±1,29	10,18±0,8	9,96±0,78	3,77±0,32	3,91±0,33	1,11±0,09
Основная	30,48±2,42	10,85±0,97	13,55±0,63	3,64±0,32	2,50±0,14	1,01±0,07

Так, из представленных в таблице данных видно, что у лиц основной группы значения ЛДФ характеризовались досто-

верным (p<0,05) увеличением показателя микроциркуляции на 19,61%, возрастанием нормированной амплитуды в миогенном

діапазоні на 26,49%, зниженням міогенного тонуса на 36,06% і показателя шунтированія на 9% (табл. 3), що свідчить про деблокації спазматического компонента в мікроциркуляторном руслі облучених тканин гортани.



Сравнение частоты развития ранних местных постлучевых осложнений в основной и контрольной группах ($P < 0,05$)

При сравнительном анализе частоты возникновения в обеих группах ранних местных постлучевых воспалительных осложнений обнаружено достоверное ($P < 0,05$) снижение частоты развития хондроперихондрита гортани у пациентов основной группы по сравнению с контрольной на 27,5% (рис.).

Выводы

Применение патогенетически обоснованной антиоксидантной, эндотелиопротекторной и вазодилаторной фармакокоррекции нарушений в про- и антиоксидантных системах гомеостаза, а также сопряженных с ними изменений микроциркуляции в тканях гортани у больных раком гортани $T_{1-2}N_0M_0$, на лучевом этапе комбинированного лечения – эффективный метод профилактики местных постлучевых осложнений, так как достоверно уменьшает частоту возникновения хондроперихондрита гортани в основной группе на 27,5 % ($P < 0,05$) по сравнению с контрольной.

Литература

- Абизов Р.А., Голубок-Абизова Т.М., Белоусова А.О., Ромась О.Ю. Особливості фармакотерапії гострого радіоепітеліту верхніх дихальних шляхів у хворих на рак гортані в процесі фоніатричної та фоніопедичної корекції голосової функції // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – №5-с. – С. 3-4.
- Абизов Р.А., Самойленко С.С., Фелдїй П.Г. Лікування ЛОР-онкологічних хворих з гострими променевими ускладненнями та післяопераційними ранами // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2000. – №5. – С. 46-51.
- Беленічев І.Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, Є.Л. Левицький та співавт. // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №3. – С. 24-31.
- Ванченко В.М. Особливості органозберігаючих і відновно-реконструктивних операцій при раку гортані $T_3N_0M_0$ в осіб похилого віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2005. – 22 с.
- Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. Клиническое применение Тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Главы из монографии «Тиотриазолин. Тиоцетам. Тиодарон» // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 14-16.
- Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков крови человека. Метод выделения / Е.Е. Дубинина, С. О. Бурмистрова и соавт. // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24–26.
- Заболотный Д.І. Покращити боротьбу зі злоякісними новоутвореннями ЛОР-органів в Україні / Д.І. Заболотний, Ф.Д. Євчев // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №5-с. – С. 150-152.
- Кашомина А.П., Сотникова Е.М. Роль перекисного свободно-радикального окисления в патологии, методы его изучения // Мед. консультация. – 1996. – №2(10). – С. 20-24.
- Костровский А.Н. Профилактика місцевих післяопераційних ускладнень у хворих на рак гортані та гортанної частини глотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2010. – 22 с.
- Липатов К.В., Емельянов А.Ю., Фархат Ф.А., Ондар С.О., Куприянов Ю.В. Роль лазерной доплеровской флоуметрии в комплексной оценке микроциркуляторных нарушений в раневой зоне // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы IV Всероссийского симпозиума. – М., 2002. – С.131-133.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и соавт. Тиотриазолин: фармакологические ас-

- пекты и клиническое применение. – Запорожье, 2005. – 160 с.
12. Пионтковская М.Б., Юрин А.С. К вопросу лечения сопутствующих радиоэпителиитов верхних дыхательных путей при лучевой терапии рака орофарингеальной локализации // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №5-с. – 100 с.
 13. Попович В.И., Абызов Р.А. Класифікація місцевих променевиx ушкоджень у онкоотоларингологічних хворих // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №5-с. – С. 101-102.
 14. Самойленко С.С., Абызов Р.А., Попович В.И. Пізні променеві ускладнення та ушкодження // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – №5-с. – С.197-199.
 15. Селезнев К.Г., Ванченко В.Н., Окунь О.С. Профілактика місцевих променевиx ускладнень у осіб похилого віку, хворих на рак гортані Т3N0M0 // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №6. – С. 31-35.
 16. Троян В.И., Беленичев И.Ф., Синайко И.А. Состояние прооксидантного гомеостаза и микроциркуляции у больных раком гортани T1-2N0M0 на лучевом этапе комбинированного лечения и их влияние на частоту возникновения местных осложнений // Международный научно-практический журнал «Оториноларингология Восточная Европа». – 2013. – №4(13). – С. 88-94.
 17. Троян В.И., Костровский А.Н. Динамика изменений параметров микроциркуляции в коже шеи у больных раком гортани после лучевой терапии // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2006. – №5-с. – С. 72-73.
 18. Троян В.И., Костровский А.Н., Шишкин М.А. Морфофункциональное состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки глоточно-пищеводного соустья у больных раком гортани // Патологія. – 2009. – Т.6, № 1. – 2009. – С.83-85.
 19. Чистяков А.Л. Применение йодсодержащих антисептиков на биосовместимой полимерной основе в хирургии рака гортани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2006. – 25 с.
 20. Aygenç E., Celikkanat S., Kaymakci M. et al. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2004. – Vol. 130, N 3. – P. 351-356.
 21. Cheeseman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry // Brit. Med. Bull. – 1997. – Vol.26, N3. – P. 481-493.
 22. Epstein J.B., Silverman S.Jr., Paggariano D.A. et al. Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial // Cancer (Philad.). – 2001. – Vol. 92. – P. 875-885.
 23. Fernandes J., de Oliveira R., Mamoni R. et al. Pentoxifylline reduces proinflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study // Atherosclerosis. – 2008; 196 (1), 434-442.
 24. Ferreira P.R., Fleck J.F., Diehl A. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial // Head & Neck. – 2004. – Vol. 26. – P. 13-21.
 25. Gutteridge J.M.C. Free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence // Free Radic. Res. Comm. – 1993. – Vol. 19, N4. – P. 141-158.
 26. Jull A., Arroll B., Parag V., Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – 418 (3):CD001733.
 27. Orekhova L.Y., Barmasheva A.A. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry // EPMA J. – 2013 Aug 28;4(1):21.
 28. Roeykens H, Nammour S, De Moor R. Use of laser Doppler flowmetry in dentistry // Rev. Belge. Med. Dent. – 2009. – 64(3). – P. 114-128.

References

1. Abyzov RA, Golubok-Abyzova TN, Belousova AO, Romas OY Features of pharmacotherapy of radioepitheliitis of acute upper respiratory tract in patients with cancer of the larynx during phoniatric correction of vocal function. Zhurn. vushnyh, nosovyh і gorlovyh hvorob. 2008; (5-с): 3-4. Ukrainian.
2. Abyzov RA, Samojlenko SS, Feldiy PG Treatment of patients with ENT cancer with acute radiation complications and postoperative wounds. Zhurn. vushnyh, nosovyh і gorlovyh hvorob. 2000; (5): 46-51. Ukrainian.
3. Byelenichev IF, Gubskiy YI, Levitsky EL The antioxidant defense system. Modern Problems of Toxicology. 2002; (3): 24-31. Ukrainian.
4. Vanchenko VM Features of organ restoration and reconstructive surgery in older people with cancer of the larynx T3N0M0. Thesis for maintaining of scientific degree of candidate of medical sciences. – Kiev, 2005. – 22 p. Ukrainian.
5. Voloshin NA, Vizir VA, Voloshin IN. Clinical application of Thiotriazoline for treating diseases of the cardiovascular system. Chapters of the monograph «Thiotriazoline. Thiocetam. Tiodaron».

- Novosti medicyny i farmacyy. 2007; (14-16). Russian.
6. Dubinina EE, Burmistrova SO. Oxidative modification of proteins in human blood. Method of allocation. Biomeditsinskaya Khimiya. 1995; (41): 24-6. Russian.
 7. Zabolotny DI, Yevchev FD. Improve the fight against malignant tumors in otolaryngology in Ukraine. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2011; (5-c): 150-2. Ukrainian.
 8. Kashomina AP, Sotnikov EM The role of peroxide free radical oxidation in pathology, methods of study. Med. konsultatsiya. 1996; 2(10): 20-4. Russian.
 9. Kostrovskyy AN. Local prevention of postoperative complications in patients with cancer of the larynx and laryngeal part of the pharynx. Thesis for maintaining of scientific degree of candidate of medical sciences. – Kiev, 2010. – 22 p. Ukrainian.
 10. Lipatov KV, Emelyanov AY, Farhat FA, Ondar SO, Kupriyanov YV. The role of laser Doppler flowmetry in a comprehensive assessment of microcirculatory disturbances in the wound area // Application of laser Doppler flowmetry in medical practice: Proceedings of the IV All-Russian Symposium. – M., 2002: 131-3. Russian.
 11. Mazur IA, Voloshin NA, Chekman IS. Thiotriazole: pharmacological aspects and clinical application. - Zaporozhye, 2005. Russian.
 12. Piontkovskaya MB, Jurin AS. On the question of the treatment of concomitant radioepitheliitis of upper respiratory tract after radiotherapy in the patients with cancer of oropharyngeal localization. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2011; (5-c): 100. Russian.
 13. Popovich VI, Abyzov RA Classification of local radiation lesions in patients with cancer of upper respiratory tract. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2011; (5-c): 101-2. Ukrainian.
 14. Samojlenko SS, RA Abyzov, Popovich VI Late radiation complications and injuries. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2011; (5-c): 197-9. Ukrainian.
 15. Seleznev KG, Vanchenko VN, Okun OS Prevention of local radiation complications in elderly patients with laryngeal cancer T3N0M0. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2004; (6): 31-5. Ukrainian.
 16. Troyan VI, Belenichev IF, Sinayko IA. Prooxidant state of homeostasis and microcirculation in patients with laryngeal cancer T1-2N0M0 on beam phase of combined treatment and their impact on the incidence of local complications. International scientific journal «Otolaryngology. Eastern Europe». 2013; 4(13): 88-94. Russian.
 17. Troyan VI, Kostrovsky AN Dynamics of changes in the parameters of microcirculation in the skin of the neck in patients with laryngeal cancer after radiation therapy. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2006; (5-c): 72-3. Russian.
 18. Troyan VI, Kostrovsky AN, Shishkin MA. Morphofunctional state of the microcirculation of the mucosa at pharyngoesophageal-esophageal fistula in patients with laryngeal cancer. Patologiya. 2009; 6(1): 83-5. Russian.
 19. Chistyakov AL The use of iodine-containing antiseptics on a biocompatible polymer-based surgery in cancer of the larynx. Thesis for maintaining of scientific degree of candidate of medical sciences. Yaroslavl, 2006. - 25 p. Russian.
 20. Aygenc E., Celikkanat S., Kaymakci M. et al. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2004. – Vol. 130, N 3. – P. 351-356.
 21. Cheeseman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry // Brit. Med. Bull. – 1997. – Vol.26, N3. – P. 481-493.
 22. Epstein J.B., Silverman S.Jr., Paggariano D.A. et al. Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial // Cancer (Philad.). – 2001. – Vol. 92. – P. 875-885.
 23. Fernandes J., de Oliveira R., Mamoni R. et al. Pentoxifylline reduces proinflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study // Atherosclerosis. – 2008; 196 (1), 434-442.
 24. Ferreira P.R., Fleck J.F., Diehl A. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial // Head & Neck. – 2004. – Vol. 26. – P. 13-21.
 25. Gutteridge J.M.C. Free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence // Free Radic. Res. Comm. – 1993. – Vol. 19, N4. – P. 141-158.
 26. Jull A., Arroll B., Parag V., Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – 418 (3):CD001733.
 27. Orekhova L.Y., Barmasheva A.A. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry // EPMA J. – 2013 Aug 28;4(1):21.
 28. Roeykens H, Nammour S, De Moor R. Use of laser Doppler flowmetry in dentistry // Rev. Belge. Med. Dent. – 2009. – 64(3). – P. 114-128.

Поступила в редакцію 04.03.14.

© В.И. Троян, И.Ф.Беленичев, И.А. Синайко, 2014