

В.Л. Валецький

В.О. Чорний

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак шлунка, іммобілізовані цитостатики, внутрішньочеревна поліхіміотерапія, лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, периферична кров, перитонеальний змив.

ВПЛИВ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ ІММОБІЛІЗОВАНИХ ЦИТОСТАТИКІВ НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Резюме. Іммобілізовані цитостатики (ІЦ) є однією з найбільш перспективних форм хіміопрепаратів для проведення локорегіонарної хіміотерапії. Метою даного дослідження було вивчення впливу інтраопераційного внутрішньочеревного застосування ІЦ на імунологічні показники у хворих на рак шлунка. Отримані результати показали відсутність токсичного ефекту ІЦ на імунокомпетентні клітини. Внутрішньочеревне застосування ІЦ приводило до значного накопичення у черевній порожнині CD8⁺-, CD16/56⁺-лімфоцитів і фагоцитів, тобто клітин, яким притаманна функція ефektorів протиракового імунітету.

ВСТУП

За результатами значної кількості досліджень виявлені переваги застосування в локальній хіміотерапії іммобілізованих цитостатиків (ІЦ) порівняно з розчинами цих препаратів. Для іммобілізації цитостатиків можуть бути використані різні матриці. Одним з найбільш придатних для іммобілізації за фізико-хімічними та біологічними властивостями слід визнати поліметилсилоксан (ПМС), вивчення токсикологічних та адсорбційних властивостей якого, виконане на доклінічному етапі в експерименті, показало, що цей кремнійорганічний полімер нетоксичний, не спричинює вираженої реакції з боку тканин при місцевому застосуванні, не впливає на склад периферичної крові, функцію нирок, печінки, кісткового мозку, не алергізує організм хворого, не змінює імунний гомеостаз [1]. Суттєвою перевагою ПМС порівняно з іншими сорбентами є його здатність десорбувати іммобілізовані у мікропорах речовини, якими він був попередньо насичений, повністю відновлюючи при цьому вихідну сорбційну ємкість. Завдяки цим властивостям ПМС досягається ефект як пролонгації та підтримання високої місцевої концентрації хіміопрепаратів, так і місцевої детоксикації за рахунок адсорбції та іммобілізації ендогенних токсичних молекул і метаболітів [2]. За даними попередніх досліджень встановлено, що застосування іммобілізованого на ПМС флуороурацилу (ІФУ) виявляє менш виражений несприятливий вплив на систему гемокоагуляції і фібринолізу, ніж традиційне використання офіціальної форми. Місцеве інтраопераційне введення ІФУ не супроводжувалося порушеннями функціонального стану печінки та нирок, змінами показників периферичної крові, порівняно з використанням звичайної лікарської форми частота побічних ефектів ІФУ знижувалася з 82,6–85,7% до 20% [3]. Як відомо, при місцевому застосуванні протиракових

препаратів, їх ефективність суттєво підвищується, оскільки концентрація в пухлині перевищує таку при системному введенні в 100 і навіть в 1000 разів, при цьому токсичні прояви були фактично відсутні [4]. Але під впливом тканинних і пухлинних ферментних систем цитостатик піддається швидкій біодеградації, протягом 30–45 хв його концентрація знижується до 0. При застосуванні ІЦ відбувається сполучення пролонгованого місцевого терапевтичного ефекту з місцевим детоксикуючим впливом матриці. Це обумовлено тим, що матриця ПМС захищає ІЦ від прискореної біодеградації, підтримуючи в той же час його високу місцеву концентрацію за рахунок пролонгованої десорбції протягом не менше 7 діб. Спостереження показали, що місцеве застосування ІЦ суттєво уповільнює розвиток пухлини, накопичення у черевній порожнині асцити при канцероматозі, збільшує (на 20–25%) міжрецидивні проміжки при пухлинах органів черевної порожнини та заочеревинного простору [5–7]. На основі попередніх розробок у науково-дослідному відділі абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України була створена нова технологія лікування хворих на рак шлунка (РШ) із застосуванням інтраопераційної внутрішньочеревної поліхіміотерапії (ІВХТ) цитостатиками, іммобілізованими на матриці ПМС [8, 9]. Метою дослідження було вивчення можливого імунотоксичного впливу внутрішньочеревного застосування ІЦ, зокрема на субпопуляційний склад лімфоцитів і фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові та перитонеальної рідини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження були залучені хворі з поширеним РШ (pT3–4N0–1M0). У всіх хворих проводили оперативне втручання. Контрольну групу склали 15 хворих на РШ, яким було проведено тільки

хірургічне лікування, дослідну — 30 хворих, яким призначали ІВХТ із застосуванням ІЦ. Імобілізовані флуороурацил та доксорубіцин були синтезовані, як описано раніше [10]. Залежно від площі поверхні тіла хворих сумарні дози ІЦ становили: 2–3 г флуороурацилу та 40–80 мг доксорубіцину. Методику проведення ІВХТ ІЦ детально викладено в публікації [11]. По закінченні оперативного втручання у черевній порожнині залишали мікроіригатори для подальшого одержання перитонеальних змивів (ПЗ), які брали на 1-шу, 2-гу та 3-тю добу після операції, використовуючи стерильний фізіологічний розчин натрію хлориду (20 мл). Для подальшого вивчення клітини ПЗ концентрували шляхом центрифугування (10 хв при 1000 об/хв). Крім клітин ПЗ вивчали також клітини периферичної крові (ПК), які досліджували до та на 1-шу, 2-гу, 3-тю добу після операції.

Відносний вміст субпопуляцій лімфоцитів у ПЗ і ПК визначали за методом двокольорової проточної цитофлуориметрії із застосуванням моноклональних антитіл. Використовували зразки цільної крові та концентрати ПЗ. Контролем слугували зразки ПК донорів (15 осіб). Для імунофенотипування клітин використовували панель моноклональних антитіл («Becton Dickinson», США), мічених флуоресцеїн-ізотіоціанатом (FITC) та фікоєритрином (PE): Anti-Leu 4 FITC + Anti-Leu 12 PE — для визначення T- (CD3+) та B- (CD19+) лімфоцитів; Anti-Leu 3a FITC + Anti-Leu 2a PE — для визначення хелперів/індукторів (CD4+) та кілерів/супресорів (CD8+); Anti-Leu 4 FITC + Anti-Leu 11c/19 PE — для визначення T-лімфоцитів (CD3+) та натуральних кілерів (CD16/56+). Отримані зразки аналізували на лазерному проточному цитофлуориметрі «FACScan» («Becton Dickinson», США) з процедурою накладання вікна дискримінації, що дозволяє проводити аналіз виключно популяції лімфоцитів.

Визначення відсотка фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів в ПК або концентраті ПЗ проводили за методикою [12] в модифікації [13], викори-

стовуючи *Stafilococcus aureus* штам Wood 40, мічений FITC. Зразки аналізували на лазерному проточному цитофлуориметрі «FACScan». У кожному зразку визначали відсоток фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів у дослідній пробі відносно контрольної.

Для оцінки вірогідності різниці між групами використовували t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами дослідження субпопуляцій лімфоцитів та фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів ПК встановлено, що ці показники у хворих на РШ до операції не мали суттєвих відмінностей порівняно з такими у донорів (табл. 1). Після тільки хірургічного лікування ранній післяопераційний період характеризувався зниженням вмісту CD3+ лімфоцитів на 1-шу та 2-гу добу з нормалізацією їх кількості на 3-тю добу; збільшенням кількості CD19+ на 3-тю добу; практично незмінним вмістом CD4+-лімфоцитів при стабільному дефіциті CD8+-клітин; високим вмістом CD16/56+ на 3-тю добу та постійно нормальною кількістю фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів (див. табл. 1) порівняно з такими показниками у донорів. Порівняно зі станом до операції у 1-шу добу після операції відзначали зниження у ПК вмісту CD8+-лімфоцитів та підвищення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, яке зберіглося на 2-гу добу, інші показники суттєво не відрізнялись від таких до операції. На 3-тю добу вміст CD8+-лімфоцитів знову знижувався, відсоток фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів залишався на рівні такого у донорів, зафіксовано також підвищення вмісту CD19+- та CD16/56+-лімфоцитів (див. табл. 1). Отже, видалення пухлини шлунка супроводжувалося відновленням фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів у ПК, підвищенням вмісту B-лімфоцитів та природних кілерів, що слід вважати позитивними змінами. В той же час у ранній післяопераційний

Таблиця 1

Імунологічні показники ПК донорів і хворих на РШ на 1-шу–3-тю добу після оперативного втручання та ІВХТ ІЦ

Група обстежених	Термін після операції (днів)	Відносний вміст позитивних клітин, %					
		CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16/56+	Фагоцитуючі нейтрофільні гранулоцити
Донори (1) ¹		71,3 ± 4,9	13,5 ± 3,3	49,9 ± 4,9	33,4 ± 4,5	13,9 ± 2,3	94,3 ± 7,3
Хворі на РШ до лікування (2)		65,3 ± 5,0	15,2 ± 2,8	44,6 ± 5,3	25,7 ± 3,8	10,1 ± 1,7	72,2 ± 5,8
Хворі на РШ (операція)	1 (3) ¹	54,0 ± 9,2	17,3 ± 1,9	36,3 ± 4,3	16,3 ± 5,4	8,0 ± 4,6	89,0 ± 7,9
	2 (4)	63,0 ± 2,8	19,7 ± 3,1	42,7 ± 1,9	23,2 ± 4,7	15,7 ± 4,6	89,0 ± 8,6
	3 (5)	66,5 ± 1,5	20,5 ± 0,5	43,0 ± 1,0	20,5 ± 1,5	20,0 ± 4,0	91,5 ± 3,5
Хворі на РШ (операція + ІВХТ ІЦ)	1 (6)	60,2 ± 6,6	20,5 ± 5,8	44,3 ± 6,8	29,2 ± 6,4	13,5 ± 7,5	87,3 ± 9,0
	2 (7)	57,7 ± 9,8	10,0 ± 3,7	45,0 ± 5,0	21,7 ± 5,3	10,3 ± 3,3	87,7 ± 5,3
	3 (8)	58,5 ± 5,5	25,0 ± 3,0	42,5 ± 7,5	35,5 ± 5,5	14,5 ± 9,5	75,0 ± 4,0
		p ₁₋₃ < 0,01 p ₁₋₄ < 0,02 p ₁₋₈ < 0,02 p ₅₋₈ < 0,05	p ₁₋₅ < 0,01 p ₁₋₈ < 0,01 p ₂₋₅ < 0,02 p ₂₋₈ < 0,05 p ₆₋₇ < 0,05 p ₇₋₈ < 0,02	p ₃₋₅ < 0,05	p ₁₋₃ < 0,01 p ₁₋₄ < 0,05 p ₁₋₅ < 0,05 p ₁₋₇ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₅ < 0,05 p ₂₋₈ < 0,02 p ₇₋₈ < 0,01 p ₃₋₆ < 0,05 p ₅₋₈ < 0,01	p ₃₋₅ < 0,02 p ₂₋₅ < 0,01	p ₁₋₃ < 0,02 p ₂₋₃ < 0,02 p ₂₋₄ < 0,05 p ₂₋₅ < 0,01 p ₇₋₃ < 0,05 p ₅₋₈ < 0,01

¹ В табл. 1 і 2 в дужках наведені індекси показників, використані при порівнянні останніх, та зазначені вірогідності різниці.

період не виявлена навіть тенденція до нормалізації вмісту кілерів/супресорів (CD8+), а на 1-шу та 3-тю добу після операції зменшення кількості цих клітин було суттєвим не тільки порівняно з таким у донорів, але й зі станом до операції.

У пацієнтів, яким було проведено хірургічне лікування в комбінації з ІВХТ ІЦ, у ранній післяопераційний період відзначали нестачу CD3+-лімфоцитів. На відміну від стану після проведення тільки оперативного втручання, тенденції до нормалізації вмісту в ПК CD3+-клітин на 3-тю добу не спостерігали (див. табл. 1). Зміна вмісту CD19+-клітин у хворих цієї групи мала фазний характер: відсутність вірогідних змін на 1-шу добу, суттєве зниження на — 2-гу та вірогідне підвищення (порівняно з показниками як донорів, так і хворих на РШ до операції) — на 3-тю добу. Після операції з ІВХТ ІЦ, як і при проведенні тільки хірургічного лікування, вміст CD4+-лімфоцитів залишався стабільним і не відрізнявся від таких показників у здорових осіб впродовж всього спостереження. Стабільний дефіцит CD8+-клітин, який спостерігається після проведення тільки хірургічного лікування, у ранній післяопераційний період при застосуванні ІВХТ ІЦ не визначали: нестачу CD8+-клітин реєстрували у пацієнтів цієї групи тільки на 2-гу добу, а на 1-шу та 3-тю добу їх вміст був суттєво вищим за такий в аналогічні строки після операції без ІВХТ ІЦ, вірогідно підвищувався на 3-тю добу порівняно зі станом до операції і практично не відрізнявся від показників у донорів (див. табл. 1). Ми вважаємо, що підвищення вмісту CD8+-лімфоцитів у ПК хворих після операції в комбінації з ІВХТ ІЦ є одним з проявів нормалізації клітинного імунітету у пацієнтів цієї групи, оскільки після тільки хірургічного лікування кількість CD8+-клітин продовжувала зменшуватися. Якщо після операції спостерігали прогресивне збільшення кількості CD16/56+-клітин від 1-ї до 3-ї доби, то при застосуванні ІВХТ ІЦ така динаміка була відсутня. При проведенні тільки хірургічного лікування вміст фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів був постійно нормальним, при ІВХТ ІЦ кількість цих клітин на 3-тю добу після операції зменшується (див. табл. 1).

Отже, зміни в клітинному складі ПК при проведенні тільки хірургічного лікування та хірургічного лікування в комбінації з ІВХТ ІЦ були схожі, хоча при застосуванні ІЦ на 3-тю добу після операції спостерігався більш суттєвий дефіцит CD3+-клітин та

фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів. Найбільш важливим моментом, з нашої точки зору, є нормалізація кількості CD8+- та стабільний вміст CD16/56+-лімфоцитів при застосуванні ІЦ, оскільки саме цим субпопуляціям властиві цитотоксичні функції, тобто вони є ефекторами протипухлинної резистентності. Зниження вмісту CD3+-лімфоцитів та фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів на 3-тю добу після застосування ІЦ може бути обумовлене активною десорбцією цитостатиків з матриці ПМС та накопиченням їх у крові в цей період.

У пацієнтів, яким проводили тільки хірургічне лікування, відносний вміст CD3+- та CD4+-лімфоцитів в ПЗ був вірогідно нижчим, ніж у ПК, протягом всього спостереження. Вміст CD19+- та CD8+-клітин перевищував такий у ПК на 1-шу добу після операції, а в подальшому динамічно знижувався, що може свідчити про перерозподіл цих лімфоцитів з черевної порожнини (табл. 2). Вміст CD16/56+-клітин в ПЗ не відрізнявся від такого у ПК і мало змінювався у ранній післяопераційний період. Слід також відзначити високий рівень індивідуальних коливань цього показника. Отримані результати свідчать, що загоєння операційної рани та неускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду супроводжуються імунологічними змінами, які реєструються як на системному (у ПК), так і на локальному (у ПЗ) рівні і вірогідно є відображенням тенденції до нормалізації стану імунної системи після видалення пухлини.

Застосування ІВХТ ІЦ практично не впливало на показники вмісту в ПЗ CD3+- та CD19+-лімфоцитів, проте зміни інших імунологічних показників відрізнялись від таких у хворих, яким проводили тільки хірургічне лікування (див. табл. 2). На 3-тю добу спостерігали підвищення вмісту в ПЗ CD4+-клітин до значень, характерних для ПК (див. табл. 1), що може свідчити про посилення міграції цих клітин до черевної порожнини. Якщо після операції вміст CD8+-лімфоцитів у ПЗ прогресивно знижувався протягом 1–3-ї доби, що може розцінюватися як несприятливий фактор, то після ІВХТ ІЦ динаміка була протилежною, суттєво підвищувався вміст цих клітин на 3-тю добу. Після тільки оперативного лікування вміст CD16/56+-клітин у ПЗ залишався стабільним, на 2-гу добу після застосування ІВХТ ІЦ вміст цих клітин у ПЗ перевищував такий у ПК. Тобто мала місце активна міграція

Таблиця 2

Імунологічні показники перитонеального ексудату хворих на РШ на 1-шу–3-тю добу після хірургічного лікування та внутрішньочеревної застосування ІЦ

Група обстежених	Термін після операції (дів)	Відносний вміст позитивних клітин, %					
		CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16/56+	Фагоцитуючі нейтрофільні гранулоцити
Хворі на РШ (операція)	1 (1)	19,0 ± 3,6**	30,0 ± 9,3**	20,7 ± 10,9*	33,5 ± 10,5**	10,3 ± 7,7	87,3 ± 9,3
	2 (2)	20,3 ± 9,6**	10,4 ± 5,4	31,7 ± 3,1*	23,0 ± 10,2	12,7 ± 7,9	98,0 ± 4,8
	3 (3)	34,3 ± 19,0*	12,3 ± 8,0	28,5 ± 11,5*	16,5 ± 5,5	11,5 ± 7,5	74,5 ± 22,5
Хворі на РШ (операція + ІВХТ ІЦ)	1 (4)	32,3 ± 12,8*	16,5 ± 6,5	21,0 ± 10,0*	22,2 ± 10,1	15,7 ± 4,7	65,1 ± 9,3**
	2 (5)	14,6 ± 10,2**	8,8 ± 6,9	20,4 ± 11,2*	22,4 ± 9,9	22,4 ± 6,7*	89,4 ± 9,1
	3 (6)	21,8 ± 15,6**	24,4 ± 12,9	42,8 ± 7,4	32,8 ± 8,4	18,2 ± 4,5	85,4 ± 8,8
			p ₁₋₂ < 0,02 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05	p ₄₋₆ < 0,02 p ₅₋₆ < 0,02	p ₁₋₃ < 0,05 p ₃₋₆ < 0,01	p ₄₋₅ < 0,05	p ₄₋₅ < 0,05 p ₄₋₆ < 0,02 p ₁₋₄ < 0,05

* p < 0,05 порівняно з відповідним показником крові; ** p < 0,01 порівняно з відповідним показником крові.

CD16/56+-клітин у черевну порожнину. Застосування ІВХТ ІЦ на 1-шу добу після операції супроводжувалося вірогідним зниженням вмісту фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів у ПЗ порівняно з таким після тільки оперативного лікування та з показником ПК, але на 2-гу–3-тю добу відсоток фагоцитуючих клітин нормалізувався (див. табл. 2).

Отже, результати проведеного в перші 3 доби після операції дослідження клітин ПЗ та ПК хворих на РШ свідчать, що на відміну від стану після тільки оперативного лікування на 2-гу–3-тю добу після операції в комбінації з ІВХТ ІЦ відбувається активна міграція у черевну порожнину CD4+-, CD8+-, CD16/56+-лімфоцитів та фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів. Накопичення імунокомпетентних клітин у місці видалення пухлини слід вважати сприятливим фактором для неускладненого загоєння операційної рани, а також для відновлення та активації процесів протипухлинного захисту. Ми вважаємо, що місцево локалізовані Т-лімфоцити хелпери/індуктори (CD4+) та фагоцити як продуценти ряду цитокинів (ІЛ-2, ІЛ-1 та ін.) можуть стимулювати цитотоксичні ефектори, які атакують пухлинні клітини у черевній порожнині після операції. Ця точка зору збігається з висновками дослідження, в якому було продемонстровано, що у відповідь на внутрішньочеревне введення хіміопрепаратів у черевній порожнині з'являються перитонеальні макрофаги, які продукують цитокини, що спричинює додаткове інгібування росту пухлини [14].

Перерозподіл клітин на локальному рівні може бути обумовлений впливом часток матриці ПМС. Тобто, окрім прямого цитотоксичного впливу на пухлинні клітини за рахунок десорбції хіміопрепаратів, можлива імунорегулююча дія мікрочасток самої матриці за рахунок посилення міграції до черевної порожнини фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів, природних кілерів, цитотоксичних лімфоцитів. Таким чином досягається подвійний ефект за рахунок як прямого цитотоксичного впливу хіміопрепаратів на пухлинні клітини, так і опосередкованої через ефекторні імунокомпетентні клітини дії, спрямованої на знешкодження клітин пухлини.

Отримані нами результати узгоджуються з більш ранніми повідомленнями про властивості кремній-органічних сполук інгібувати ріст пухлини та активувати клітинний імунітет [15]. Дані про відсутність депресивного впливу ІВХТ (схема FAM) на перитонеальні макрофаги людини були отримані також іншими авторами [16]. Нещодавно встановлено, що після ХТ за схемою СР в системному регіонарному режимі ($1/2$ дози внутрішньовенно, $1/2$ — інтраперитонеально) у хворих на РЯ підвищується цитотоксична активність перитонеальних макрофагів та вірогідно — продукція ними ФНП [17]. Ці результати свідчать, що при внутрішньочеревному застосуванні цитостатики суттєво не порушують функції перитонеальних макрофагів на відміну від раніше отриманих результатів про негативний вплив таких препаратів на моноцити крові.

Отже, отримані нами та іншими авторами результати свідчать, що ІЦ при внутрішньочеревному їх застосуванні не тільки не виявляють суттєвої імунотоксичної дії на локальному та системному рівнях, а й сприяють вибірковому накопиченню імунокомпетентних клітин у черевній порожнині, що доводить безпечність та ефективність застосування ІЦ для проведення ІВХТ хворим онкологічного профілю, зокрема хворим на РШ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кабан АП, Кейсевич ЛВ, Самодумова ИМ и др. Изучение общетоксических свойств и побочного действия полиметилсилоксана и иммобилизованного на нем гентамицина. Антибиотики химиотерапия 1988; (9): 666–71.
2. Косникова ИВ, Овчинников ИВ, Гутникова АР, Алимов ММ. Влияние энтеросорбции на ферментный спектр печени при экспериментальном токсическом гепатите. Патол физиология эксперим терапия 1997; (4): 20–2.
3. Корнєєв ОВ. Застосування комплексної сполуки платини і іммобілізованого 5-ФУ при хірургічному лікуванні розповсюдженого РШ. Автореф дис ... канд мед наук: 14.00.27; 14.00.14. Київ, 1993. 21 с.
4. Le Veer H, Rajagopalan P, Unjie L, et al. Radiofrequency thermotherapy, local chemotherapy and arterial occlusion in the treatment of non resectable cancer. Am J Surg 1984; 50: 61–5.
5. Кабан АП, Самодумова ИМ, Знаменский ВА и др. Лечение иммобилизованными антибактериальными препаратами послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных. Врачеб дело 1984; (4): 81–5.
6. Кабан АП, Кейсевич ЛВ, Знаменский ВА и др. Предоперационная сорбция как метод профилактики послеоперационных осложнений при механической желтухе у онкологических больных. Вопр онкологии 1990; (7): 850–4.
7. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Литвиненко АА и др. Сравнительная характеристика методов лечения забрюшинных неоганных новообразований. Клини хирургия 1997; (9–10): 37–9.
8. Патент 2134070 Россия. Способ лечения злокачественных опухолей брюшной полости. Валецкий ВЛ, Черный ВА. Заявл17.04.1996.
9. Патент 20801А Україна. Спосіб лікування злоякісних пухлин черевної порожнини. Валецький ВЛ, Чорний ВО. Заявл 20.04.95.
10. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Литвиненко АА и др. Лечение неоперабельных опухолей органов брюшной полости. Киев: Преса України, 1998. 255 с.
11. Валецький ВЛ, Чорний ВО. Характеристика хворих на рак шлунка, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та особливості їх лікування. Онкологія 2001; 3: 44–7.
12. Buschman H, Winter M. Assessment of phagocytic activity of granulocytes using laser flow cytometry. J Immun Methods 1989; 124: 231–4.
13. Слуквин ИИ, Чернышов ВП, Войченко ИВ. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов крови человека с помощью проточной цитофлуориметрии. Лаб дело 1992; (5): 37–9.
14. Bravo-Cuellar A, Mathe I, Arbouys O. L'injection intraperitoneale de 4,0-tetrahydropyranil adriamycine provoque l'activation des macrophages peritoneaux chez la souris. Bull Cancer 1989; 76: 501.
15. Fujita H, Fukushima K, Shinohara N, et al. Биологическая активность кремнийорганических соединений — изучение противоопухолевой активности. J Chem Soc Jap Chem End Chem 1990; 5: 566–74.
16. Athlin L, Domellof L. Effect of fluorouracil, doxorubicin and FAM combination of human peritoneal macrophages. Chemother 1987; 33: 287–90.
17. Володько НА, Оляксяк ОО, Барілка ВА та ін. Рівень фактора некрозу пухлин і природна цитотоксичність перито-

неальних макрофагів у хворих на рак яєчника. Онкологія 2001; 3: 32–6.

**INFLUENCE OF INTRAOPERATIVE
INTRA-ABDOMINAL CHEMOTHERAPY WITH
APPLICATION OF IMMOBILIZED CYTOSTATIC
AGENTS ON IMMUNOLOGIC INDICES IN
PATIENTS WITH CANCER OF THE STOMACH**

V.L. Valetsky, V.O. Chorny

Summary. *Immobilized cytostatic agents (IC) represent one of the most promising forms of drugs for local/regional chemotherapy. The goal of this investigation was to study*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

the effect of intraoperative intra-abdominal application of IC on immunologic indices in patients with cancer of the stomach. Our findings suggest that ICs exert no toxic effects on immunocompetent cells. Intra-abdominal application of IC resulted in an active accumulation of CD8+, CD16/56+ lymphocytes and phagocytes, i.e. effector cells of anti-tumor immunity, in the abdominal cavity.

Key Words: cancer of the stomach, immobilized cytostatic agents, intra-abdominal polychemotherapy, lymphocytes, neutrophils, peripheral blood, peritoneal lavage fluid.