

Р. А. Абизов, О. С. Пойманова, Т. А. Задорожняк, Т. В. Серебровська ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ДОЗОВАНОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

*Кафедра отоларингології Київської академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАНУ*

Побічна дія іонізуючої радіації під час променевої терапії злоякісних новоутворень продовжує залишатися серйозним фактором, який обмежує можливість застосування цього лікувального метода в онкологічній практиці. Як показує досвід, реакції на опромінення зі сторони здорових тканин хворого змушують лікарів відкладати строки необхідних операцій, що негативно відображається на результатах комбінованого лікування в цілому. Багатовисхідними науковими дослідженнями вчених було доведено, що підвищення резистентності до умов високогір'я та дефіциту кисню супроводжується підвищенням стійкості до інших фізичних факторів, зокрема іонізуючої радіації, токсичних речовин, анемії, інфекцій та ін.[3]. На основі цих досліджень був створений метод нормобаричної гіпокситерапії, який полягає у диханні гіпоксичними сумішами, тобто повітрям зі зменшеною кількістю кисню в умовах звичайного атмосферного тиску.

На рівні сучасних досліджень доведено, що гіпоксичні тренування супроводжуються специфічними пристосувальними змінами в організмі людини: підвищенням неспецифічної резистентності, покращенням регуляції системної та регіональної гемодинаміки та мікроциркуляції, оптимізацією стану нейроендокринної системи, газотранспортної функції крові та її реологічних властивостей, захищає від пошкоджуючої дії радіаційного випромінювання та ін. [1, 4]. Простота та економічність доступності метода дозволяють застосовувати його в будь-яких лікувально-профілактичних установах як в умовах стаціонару, так і в амбулаторній практиці.

Одним із методів гіпокситерапії є гіпоксирадіотерапія, суть якої полягає в тому, що гіпоксія своєю радіопротекторною дією знижує несприятливий вплив радіаційного опромінення пацієнта під час радіотерапії. Крім того, гіпокситерапія використовується в онкологічній практиці для підготовки хворих до оперативного втручання [5], а також з метою профілактики ускладнень під час проведення хіміотерапії [4]. Спосіб захисту організму від дії іонізуючої радіації, в основі якого лежить створення генералізованої аерогенної гіпоксії при диханні газовою сумішшю ГГС-10 (що вміщує $10,0 \pm 1,0$ % кисню та $90,0 \pm 1,0$ % азоту), був розроблений та запропонований проф. Р.Б.Стрелковим в 1970 році. В експериментах була доведена висока радіопротекторна активність ГГС-10 при тотальному опроміненні пацієнтів, морських свинок, собак та мавп, а також при локальному опроміненні шкіряних покривів тварин. Вперше захист нормальних тканин організму людини при локальній дії іонізуючої радіації в умовах дихання ГГС-10 був здійснений в 1973 році. Опромінення шкіри людини з наступним висіченням її ділянок та аналізом мітотичної активності клітин, проведений "подвійним сліпим" методом (Стрелков Р. Б. та ін. 1977р.), дозволив встановити, що гіпоксична гіпоксія за вибраним критерієм статистично достовірно захищає від дії іонізуючої радіації клітини шкіри людини [3].

Подальший розвиток принципу вибіркової радіопротекторної дії нормальних тканин завершився розробкою способу лікування злоякісних новоутворень, який відрізняється від відомих методів променевої терапії тим, що з метою оптимізації ритму променевої терапії та попередження побічної дії іонізуючої радіації в організмі хворого під час опромінення створюється загальна помірна аерогенна гіпоксія, що розвивається при диханні ГГС-10. Методика гіпоксирадіотерапії сприяє посиленню толерантності нормальних тканин, що дозволяє підвищити до-

зу опромінення пухлини. Основою вибіркової дії метода є те, що більшість пухлин вже мають зони гіпоксичних клітин, які резистентні до іонізуючого опромінення і додатково не захищаються при створенні загальної гіпоксії організму. Гіпоксирадіотерапія використовує найбільш фундаментальну різницю між нормальними тканинами та пухлинами- неконтрольований організмом процес поділу злоякісних клітин, при якому ріст судин не встигає за ростом пухлини. Це призводить до виникнення в пухлині гіпоксії двох видів — хронічної та гострої. Хронічна гіпоксія викликана віддаленістю від капіляра клітини, що виникає за рахунок безконтрольного поділу тих клітин, які розташовані ближче до джерела кисню та поживних речовин [2]. Гостра форма гіпоксії призводить до збільшення резистентності пухлини до опромінення, так як тиск зі сторони клітин, що постійно діляться, тимчасово повністю блокує судини пухлини, таким чином, злоякісне новоутворення потрапляє в стан глибокого кисневого голодування. Це достовірно показали на прикладі перививної гепатомі пацієнтів, які зафіксували 4 стадії розвитку судинної системи в процесі росту гепатомі, а також виникаючі в ній зміни після опромінення в дозах від 5 до 30 Гр. Було показано, що після дози 30 Гр повністю зруйновані клітини внутрішніх гіпоксичних зон пухлини. Відновлення росту відбувалось виключно за рахунок клітин, розташованих на периферії — краще васкуляризованих і оксигенованих зонах [7]. Клітини пухлини, які знаходились на відстані від капілярів (100 мкм та більше), відчували дефіцит не лише кисню, але і багатьох субстратів, необхідних для енергетичного та пластичного обміну [11].

Проте, треба зазначити, що на сучасному рівні вивчення проблеми відновлення росту пухлини після опромінення вивчений більш детально. Вчені Північнокаролінського університету Дюка під керівництвом Марка Дьюхерста експериментально довели, що опромінення викликає підвищену експресію активаторного білка гіпоксичного фактору (hypoxia inducing factor — HIF-1) в тих клітинах, які не загинули під час променевої терапії. Транскрипційний фактор HIF-1, гени-мішені якого забезпечують адаптацію до гіпоксії та стимуляцію ангіогенезу, сприяє як підтриманню кисневого гомеостазу в фізіологічних умовах, так і для росту пухлинної тканини. Імуногістохімічне вивчення пухлинних тканин свідчить про збільшення експресії HIF-1 α в більшості пухлин [6]. В свою чергу, пухлинний супресор VHL регулює реакцію на гіпоксію та інгібує ангіогенез. В присутності кисню VHL зв'язує гідроксильовані проліни α -субодиниць HIF-1, що викликає убіквітинізацію та деградацію HIF-1. В умовах гіпоксії HIF-1 не гідроксильується і не зв'язується з VHL, в результаті цього вміст HIF-1 в клітині збільшується, що призводить до підвищення транскрипції його генів-мішеней, які кодують VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту), еритропоєтин, транспорт глюкози, гліколітичні ферменти та інші.[9,10].

Аналіз представлених робіт вказує, що подолання радіорезистентності пухлини за допомогою гіпоксичних впливів є не вирішеною до кінця проблемою. Залишається нез'ясованим, як HIF-1 в ракових клітинах реагує на загальну гіпоксію в організмі, які зміни відбуваються під час адаптації до гіпоксії організму взагалі та ракових клітин зокрема. Насьогодні показанням до використання гіпоксирадіотерапії (термін запропонований С. П. Ярмоненко) є злоякісні новоутворення будь-яких локалізацій для опромінення первинного вогнища, зон регіонального метастазування та клінічно виявлених віддалених метастазів.

Найбільш значний ефект гіпоксичної стимуляції проявляється при так званому циклічно-фракційному методі створення гіпоксичної гіпоксії шляхом перервного (по 5 хвилин) дихання газовою сумішшю (як правило, ГГС-10) та атмосферним пові-

рям. Вказаний ритм витримується протягом однієї години таким чином, що сумарно гіпоксичний стан продовжується протягом 25–30 хвилин. Іншою модифікацією метода є такий, що під час гіпоксирадіотерапії хворий починає дихати газовою сумішшю за 5 хвилин до початку сеансу опромінення та продовжує дихати протягом всього сеансу променевої терапії до завершення променевого впливу [1, 2, 3, 4].

Нами проведено спостереження за 9 ЛОР-онкохворими (Сг гортані, глотки), які мали захворювання бронхо-легеневої системи, що могло спровокувати виникнення місцевих променевих уражень. З профілактичною метою перед і під час сеансу опромінення ці хворі отримували гіпоксирадіотерапію за допомогою апарата з ГГС-10. Безпосередні результати проведеної променевої терапії свідчать про повну відсутність променевих уражень шкіри, слизових та інших тканин в зоні опромінення. Проводиться подальше спостереження та накопичення матеріалу.

В сучасній медицині застосування медикаментозних препаратів продовжує залишатись основним методом терапії та профілактики різноманітних захворювань. Разом з цим, з'явилися проблеми, які обумовлені надмірним захопленням фармакологічними засобами (алергічні захворювання, медикаментозна алергія, імунодефіцитні стани), що робить доцільним більш широко використання лікувальних методів, які базуються на активації власних захисних сил організму, його фізіологічних резервів без залучення лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданов С. В. Применение гипоксирадіотерапии в лечении злокачественных новообразований // Нормобарическая гипокситерапия в онкологии: Сборник научных и методических материалов. — 2003. — С. 48–52.
2. Вайсон А. Нагреть, лишить кислорода и облучить. // Медицинская газета. — 2001. — Т.56. — С.1.
3. Карац Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. — 1988. — С. 110–324.
4. Маслов В. А., Бесова Н. С., Лапшин В. П. Влияние нормобарической гипокситерапии на перекисное окисление липидов при проведении химиотерапии онкологическим больным // Нормобарическая гипокситерапия в онкологии. — Сборник научных и методических материалов. — 2003. — С. 52–61.
5. Нудельман Л. М. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в предоперационной подготовке больных. // Нормобарическая гипокситерапия в онкологии: Сборник научных и методических материалов. — 2003. — С. 61–69.
6. Benjamin J. Moeller, Yiting Cao, Chuan Y. Li, and Mark W. Dewhirst. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: Role of reoxygenation, free radicals, and stress granules // Cancer Cell. — May 2004. — Vol 5, 429–441.
7. Dische S. Hypoxia and local tumour control. Part 2. // Radiotherapy and Oncology. — 1991. — Vol. 20, Suppl 1. — P. 9–11.
8. Guppy M, Brunner S, Buchanan M. Metabolic depression: a response of cancer cells to hypoxia // Biochem Mol Biol. — 2005 Feb. — 140(2):233–9.
9. Paul SA, Simons JW, Mubjeesh N. HIF at the crossroads between ischemia and carcinogenesis // Cell Physiol. — 2004 Jul. — 200(1): 20–30.
10. Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. — 2004;9 Suppl 5:4–9.
11. Yamaura H., Matsuzawa T. Tumour regrowth after irradiation. An experimental approach // Int.J.Radiat.Biol. — 1979. — Vol.35, № 3. — P. 201–219.

NORMOBARIC HYPOXIA IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

R. A. Abizov, O. S. Poymanova,
T. A. Zadorozhnyak, T. V. Serebrovskaya

Summary

The article describes the method of hypoxotherapy used for the treatment of patients with oncology diseases of upper respiratory tract. The essence of this method lies in breathing with hypoxic mixtures before or during radiotherapy seances. Due to certain training schemes it's possible to create conditions similar to highlands, accompanied with the increase of resistance to both hypoxia and other physical factors, especially ionized radiation, toxic substances, anemia, infections and etc. Based on these data there was developed a method for prophylactics of radiation therapy complications, decrease of the chemotherapy side effects, preparation of oncology patients to operative treatment.

The article raised a question about overcoming tumor radioresistance. It is caused by the presence of the transcription factor HIF-1, which target genes provides adaptation to hypoxia and angiogenesis stimulation, contributing to maintenance of oxygen homeostasis under the physiology conditions. At the same time transcription factor HIF-1 stimulates tumor tissues growth. The article underlines the ambiguity of tumor reactions both to common aerogenic hypoxia and hypoxia induced by the conditions of tumor growth.