

## ПУТИ УПРАВЛЕНИЯ ТКАНЕВОЙ РАДИОПОРАЖАЕМОСТЬЮ

*Показаны эффективные методы для расширения радиотерапевтического интервала за счет профилактики радиационных повреждений и лечения уже полученных повреждений.*

**Ключевые слова:** радиотерапевтический интервал, радиационные повреждения, профилактика.

*Показані ефективні засоби для розширення радіотерапевтичного інтервалу, як за рахунок профілактики променевих ушкоджень, так і за рахунок лікування вже отриманих ушкоджень.*

**Ключові слова:** радіотерапевтичний інтервал, променеві ушкодження, профілактика.

*Effective facilities are shown for expansion of radio of therapeutic interval, as due to the prophylaxis of radial damages so due to treatment of already got.*

**Key words:** therapeutic interval, prophylaxis, radial damages.

Считается, что ионизирующее излучение (ИИ) – это повреждающий фактор, воздействие которого на организм человека, априори, вызывает неблагоприятные последствия. Эта точка зрения сегодня общепринята.

Вместе с тем, оно, весьма широко применяется при лечении самых разных категорий больных, в первую очередь злокачественными новообразованиями и его «вредные» свойства, для этих людей превращаются в полезные.

Говоря о возможностях лучевой терапии, нужно подчеркнуть, что она, как метод лечения, целой группы заболеваний, по сути является методом прямого влияния на течение физических, физико-химических, биохимических, биологических процессов в живом организме и может считаться самым фундаментальным из существующих сегодня, поскольку все события происходят на первичном уровне организации Материи – уровне взаимодействия двух ее составляющих – Вещества и Поля. Потому возможности ее клинического применения в разных разделах медицины, далеко не исчерпаны.

Основа применения ионизирующего излучения с лечебной целью – феномен радиотерапевтического интервала – разницы в чувствительности нормальных тканей и патологически измененных, а основная задача радиобиологии – расширение этого интервала для уменьшения негативных проявлений действия радиации в здоровых тканях.

Между тем, современное определение радиотерапевтического интервала не совсем точно в части описания биологических процессов, проис-

ходящих в клетке при воздействии на нее ИИ, что вызывает определенные трудности в выборе путей поиска средств для управления ними.

Так, согласно определения, злокачественные и нормальные клетки имеют разную радиочувствительность и вследствие этого по разному реагируют на лучевое воздействие. Такая трактовка биологического действия, не согласуется с физическими принципами взаимодействия ИИ с веществом и клеткой, а так же с радиобиологическими принципами, на которых строится фракционное облучение.

Что касается современных представлений о физических принципах взаимодействия ИИ с клеткой, то уровень его – элементарные частицы атомов. И потому, очевидно, что биологические особенности нормальных клеток и патологически измененных никак не будут влиять на взаимодействие ИИ с ними. Степень изменений в клетке, определяется поглощенной дозой, а биологические, клинические проявления зависят от того, насколько эти изменения быстро и полно восстановились. На принципе более быстрого и полного восстановления повреждений в нормальных клетках, в сравнении с патологически измененными, базируется фракционный подход при подведении суммарной очаговой дозы, в лучевой терапии.

Таким образом, понятие «радиотерапевтический интервал» может быть представлено как разница в радиопоражаемости опухолевых клеток и окружающих опухоль, нормальных, а так же выраженности и скорости их восстановления.

Поэтому средства, изменяющие степень повреждения и репарации опухолевых и окружающих опухоль тканей будут теми, что расширяют «радиотерапевтический интервал»: уменьшающие степень повреждения – «радиопротекторами», увеличивающие – «радиосенсибилизаторами».

Опухолевый очаг, на который направлено воздействие при лучевой терапии, структура разнородная по физическим и биологическим свойствам. Различие в биологических свойствах определяются разнородностью клеточных структур, входящих в состав опухолевого очага. Это паренхима опухоли и ее строма, включающая в себя клеточные структуры соединительной ткани, сосуды, нервы.

Вместе с тем, все клеточные структуры опухолевого очага, объединяет одно – на всех них в одинаковой степени действует ионизирующее излучение, степень действия, которого, зависит от поглощенной дозы.

Являясь, повреждающим фактором, ионизирующее излучение повреждает все клеточные структуры очага.

Наряду с клетками паренхимы опухоли, повреждаются клетки ее стромы и все надлежащие и подлежащие ткани, попавшие в поле облучения.

Уменьшить повреждение нормальных клеток и соответственно, увеличить патологически измененных, то есть расширить радиотерапевтический интервал, можно двумя путями – за счет уменьшения радиопоражаемости и увеличения скорости и степени репарации.

Одним из путей расширения радиотерапевтического интервала за счет изменения радиопоражаемости клеток можно считать приведение их в состояние гипоксии, которая снижает повреждение клетки за счет кислородного эффекта.

Говоря о радиомодификаторах следует подчеркнуть, что клиническое значение имеет состояние нормальных тканей после облучения и потому главная задача любого исследования в этой области – поиск средств и способов для максимального восстановления их морфологической и функциональной состоятельности. В этой связи следует сказать о поздних лучевых повреждениях, поскольку в отличие от ранних, они, по определению, необратимые и прогрессирующие, а по данным разных авторов, они развиваются у более чем 90 % больных, получивших лучевую терапию [1].

#### **Материалы и методы**

Нами изучалась возможность гипоксической защиты нормальных тканей, при лучевой терапии рака желудка и путей восстановления тканей позднего лучевого повреждения, считающихся невосстановимыми.

В основу исследования первой группы положено ретроспективные и собственные клинические наблюдения за 420 больными раком желудка, которым проведено антибластомное лечение в Днепропетровском областном клиническом онкологическом диспансере за период с 1984 по 2003 года.

Диагноз у всех больных подтвержден гистологическим исследованием биопсийного материала, взятого при гастроскопии перед началом лечения.

Среди главных критериев оценки были возможность подведения канцероцидной дозы к опухоли и степень лучевых повреждений, возникающих в процессе облучения на воздухе и в условиях нормобарической газовой гипоксии при вдыхании больными воздушной смеси с 8 % содержанием кислорода.

В основу исследования второй группы положено изучение возможностей профилактики ранних лучевых повреждений и восстановления тканей позднего лучевого повреждения у 193 онкологических больных после комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, рака шейки матки и других локализаций, осложненных болевым синдромом, лимфостазом, артрозо-артритом, плекситом на стороне облучения, а так же большие поздними лучевыми язвами.

#### **Результаты**

Было показано, что в условиях нормобарической экзогенной газовой гипоксии, при вдыхании больными воздушной смеси с 8 % содержанием кислорода, снижалась степень повреждения нормальных тканей, что позволяло увеличить суммарную поглощенную дозу в опухоли с одновременным уменьшением проявлений негативного действия радиации.

При анализе результатов проведенного комбинированного лечения у больных раком желудка было установлено, что в применение газовой гипоксии позволило на 25 % увеличить суммарную очаговую дозу и довести ее до, практически, канцероцидной – 52-56 Гр. При этом, несмотря на более высокие очаговые дозы, не наблюдалось выраженных лучевых реакций, в виде рвоты и других, требующих перерыва или прекращения лечения.

Более комфортная переносимость больными облучения, и возможность подвести большие дозы к очагу, проявилась в улучшении результатов комбинированного и комплексного лечения больных этой категории. Наиболее выраженные клинические результаты, наблюдали при оценке 3 и 5-ти летней продолжительности жизни, которая увеличивалась у больных, особенно с распространенными формами рака желудка, она составила соответственно 44 % и 36 %, а у больных, без применения гипоксической смеси 3 года прожили 17,4 %, 5 лет – 13 %. [2].

Вместе с тем, в отношении гипоксии, можно сказать, что она выступает средством защиты тех клеток, которые активно потребляют кислород. В основе протекторного действия лежит снижение содержание кислорода в клетках, обмен в которых протекает по кислородному типу, тем самым уменьшая их радиочувствительность за счет кислородного эффекта.

В тех же, где обмен в основном протекает по бескислородному типу, в виде гликолиза и степень потребления O<sub>2</sub> клетками не зависит от его

содержания в крови, очевидно, что в отношении них радиопротекторное действие гипоксии будет сомнительным.

Вероятно, что средство, прямым образом влияющее на основные, универсальные механизмы клеточной жизнедеятельности, увеличивая или уменьшая их функциональную активность, сможет, вне зависимости от гистологической принадлежности, вида обмена и других факторов, увеличивать или уменьшать функциональную активность клеток в задаваемом направлении, а тем самым – их радиочувствительность.

Одним из таких средств, прямо воздействующим на универсальный механизм клеточной жизнедеятельности, является низкочастотное переменное магнитное поле, поскольку механизм его биологического действия – влияние на трансмембранную кинетику ионов. Это было доказано нами в серии экспериментальных работ, в результатах которых были зарегистрирована такая совокупность физических параметров переменного магнитного поля, с помощью которых закономерно повышалась или снижалась функциональная активность клеток.

Ранее, нами было показано, что имеется реальная, закономерная, возможность изменять функциональную активность клеток в заданном направлении – стимуляции или угнетения, что открывает возможности, применения этого вида неионизирующего излучения в качестве радиопротектора или радиосенсибилизатора [3].

Так, применение ПемП, при лучевой терапии рака гортани, улучшало результаты лечения, как за счет более полной резорбции опухоли, так и снижения степени проявления лучевых повреждений [4].

В ходе проводимых экспериментальных и клинических исследований, мы выявили ряд существенных особенностей в течении и реакции на проводимое лечение лучевых фиброзов, что позволило нам разделить их на две группы – «горячие» и «холодные» [5].

При лечении больных с лучевыми фиброзами и поздними лучевыми язвами, с учетом выявленных особенностей, получены положительные клинические результаты.

Так, у онкологических больных, с поздними лучевыми фиброзами мягких тканей, осложненными вторичными дистальными отеками, болью, артрозами, плекситами и нарушением функции конечности на стороне облучения, вследствие прямого действия низкочастотного переменного электромагнитного поля, на клеточные элементы тканей, ответственных за восстановление повреждений, уменьшались проявления не только самого фиброза, но и вызванных им осложнений [4].

У больных с максимально выраженным проявлением позднего лучевого повреждения – поздней лучевой язвой, удалось в каждом случае получить выраженный положительный клинический эффект, а у большинства – стойкое восстановление поврежденных тканей с эпителизацией тканевого дефекта [6].

#### Выводы

В результате проведенных исследований, нами выявлены и эффективно применяются на практике средства, расширяющие радиотерапевтический интервал за счет профилактики лучевых повреждений нормальных тканей и восстановления уже полученных.

В академическом плане считаем целесообразным уточнение понятия «радиотерапевтический интервал» как разницы в радиопоражаемости опухолевых клеток и окружающих опухоль, нормальных, поскольку термин «радиочувствительность» не отражает объекта взаимодействия ИИ в организме человека, и как следствие, механизмов его повреждающего действия и тех, что лежат в основе репарации этих повреждений, что затрудняет поиск эффективных средств для их профилактики и лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Стаханов М.Л., Вельшер Л.З., Савин А.А. Постмастэктомический синдром: патогенез, классификация // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 1. стр. 24-32.
2. Хворостенко М.І. Сембер М.В., Хворостенко Ю.М., Кіхтенко І.М. Ретроспективна оцінка прогностичних факторів при комбінованому лікуванні місцево поширеного раку шлунка. // УРЖ. – 2003. – № 2. С. 233-234
3. Кихтенко И.Н., Хворостенко М.И., Неруш П.А., Колесников Ю.Я. Закономерность изменения функциональной активности тканевой структуры живого организма при воздействии на нее внешнего низкочастотного переменного магнитного поля // Научные открытия (сборник кратких описаний научных открытий – 2001 г.). – М., 2002. – Вып. 1. – С. 22.
4. Хворостенко М.І., Кіхтенко І.М., Мазур О.П., Завізіон М.Б., Бердова Т.Л., Гончар В.В. Шляхи зменшення негативної дії радіації при променевої терапії онкологічних хворих // УРЖ. 2005. – № 3. С. 427-429
5. Кихтенко И.Н., Хворостенко М.И., Мечев Д.С., Калашников С.В., Тымчук С.Н., Ковтуненко А.В. Закономерность патогенеза поздних местных лучевых повреждений мягких тканей организма человека // Научные открытия (сборник кратких описаний научных открытий – 2004 г.). – М., 2004. – Вып. 2. – С. 41-44.
6. М.І. Хворостенко, І.М. Кіхтенко Результати консервативного лікування пізньої променевої виразки // Променева діагностика, променеватерапія. 2008. – № 3-4, С. 73-76.

Рецензенти: Чорна В.І., д.б.н., професор, головний науковий співробітник Дніпропетровського національного університету ім. О. Гончара  
Томілін Ю.А., д.б.н., професор, Чорноморський державний університет імені Петра Могили.