

УДК 616-006:615.849.5
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-1-130-133

РАДИОМОДИФИКАЦИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (Обзор литературы)

А.К. Кылчыкбаев

Аннотация. Представлен литературный обзор по способам радиомодификации лучевой терапии. Применение радиомодификаторов позволяет, с одной стороны, повысить чувствительность опухоли к облучению (радиосенсибилизация), и с другой – защитить здоровые ткани от повреждения (радиопротекция). Правильный выбор лучевой терапии, знание всех способов радиомодификации дают возможность улучшения результатов лечения. В обзоре дана классификация методов и способов радиомодификации, возможности использования таргетных препаратов. Описываются потенциальные растительные модификаторы, такие как куркума, гранат, черный тмин, ресвератрол и другие. Делается акцент на применение в качестве радиомодификаторов современных препаратов, полученных из природного сырья, одним из которых является пектин низкомолекулярный. Отмечена перспективность модифицированного пектина в качестве как радиосенсибилизатора, так и радиопротектора.

Ключевые слова: лучевая терапия; полисахариды; радиомодификаторы; сочетанная терапия.

НУР ТЕРАПИЯСЫНЫН РАДИОМОДИФИКАЦИЯСЫ (Адабияттарга сереп салуу)

А.К. Кылчыкбаев

Аннотация. Бул макалада нур терапиясын радиомодификациялоонун ыкмалары боюнча адабияттар берилген. Радиомодификаторлорду колдонуу, бир жагынан, шишиктин радиацияга сезгичтигин жогорулатууга (радиосенсибилизация), экинчи жагынан, соо ткандарды жабыркоодон сактоого (радиопротекция) мүмкүндүк берет. Нурлануу терапиясын туура тандоо жана радиомодификациялоонун бардык ыкмаларын билүү дарылоонун натыйжаларын жакшыртууга мүмкүндүк берет. Серепте радиомодификациянын методдорунун жана ыкмаларынын классификациясы, таргет препараттарын колдонуу мүмкүнчүлүгү берилген. Куркума, анар, кара зире, ресвератрол жана башка ушул сыяктуу потенциалдуу өсүмдүк модификаторлору сүрөттөлөт. Радиомодификаторлор катары табигый чийки заттан алынган заманбап препараттарды колдонууга басым жасалат, алардын бири төмөнкү молекулалуу пектин. Радиосенсибилизатор жана радиопротектор катары модификацияланган пектиндин келечектүүлүгү белгиленди.

Түйүндүү сөздөр: нур терапиясы; полисахариддер; радиомодификаторлор; айкалышкан терапия.

RADIOMODIFICATION OF RADIATION THERAPY (Literature review)

А.К. Kylchykbaev

Abstract. The article provides a literature review on methods of radio-modification of radiation therapy. The use of radiomodifiers allows, on the one hand, to increase the sensitivity of the tumor to radiation (radiosensitization), and on the other hand, to protect healthy tissues from damage (radioprotection). The correct choice of radiation therapy and knowledge of all radiomodification methods make it possible to improve treatment results. The review provides a classification of methods and methods of radiomodification, the possibility of using targeted drugs. Potential herbal modifiers such as turmeric, pomegranate, black cumin, resveratrol, and others are described. Emphasis is placed on the use of modern drugs obtained from natural raw materials as radiomodifiers, one of which is low molecular weight pectin. The promise of modified pectin as both a radiosensitizer and a radioprotector has been noted.

Keywords: radiation therapy; polysaccharides; radiomodifiers; combined therapy.

Введение. Лучевая терапия – один из важнейших, а иногда единственный метод лечения рака, применяющийся как с радикальной, так и с паллиативной целью. Основной задачей лучевой терапии является уничтожение максимального числа опухолевых клеток при наименьшем поражении окружающих нормальных тканей. При значительной распространенности опухолевого процесса облучение применяется как один из ключевых этапов комбинированного и комплексного лечения [1, 2]. Особое внимание уделяется возможностям применения в лучевой терапии радиомодифицирующих веществ, способных повышать эффективность радиационного воздействия на злокачественные опухоли до, во время, и после облучения.

Радиочувствительность. Радиочувствительностью называют степень восприимчивости организма к излучению. Результаты лучевой терапии зависят от радиочувствительности опухоли (~50 %), от аппаратного оснащения, от выбора плана лечения [3]. Чувствительность опухоли к излучению зависит от большинства факторов: состояния больного, возраста, гистологического типа, состояния тканей, окружающих опухоль, соотношения в опухоли клеточных и стромальных элементов, скорости репопуляции клеток, степени насыщения кислородом тканей, присутствием некротических участков и гипоксических клеток [4]. Факторы, влияющие на чувствительность опухолей:

- а) степень дифференцировки клеток: менее дифференцированные клетки, более радиочувствительны;
- б) фаза клеточного цикла, наиболее чувствительны клетки в фазе G2 и M, менее – находящиеся в фазах G1 и S;
- в) клеточный состав опухоли.

Способы радиомодификации

Радиомодификация – это направленное изменение чувствительности тканей к облучению. Радиомодификаторы – химические и физические факторы, с помощью которых эффект лучевого воздействия может быть повышен путем усиления поражаемости опухоли и ослабления реакций нормальных тканей.

Радиосенсибилизацией называется процесс, при котором происходит увеличение поражения тканей под влиянием облучения.

Радиопротекция – это меры, направленные на снижение поражающего эффекта излучения. Радиопротекторы – вещества, снижающие радиочувствительность, поэтому способы радиомодификации можно разделить на две большие группы. Первая группа – это способы, повышающие радиочувствительность опухолей, вторая группа – способы, понижающие радиочувствительность окружающих тканей [5].

Первая группа способов, повышающих радиочувствительность опухолей:

1. *Применение химиопрепаратов* (флуороурацил, препараты платины, винкристин и др.). Одно из современных направлений – использование прицельных макромолекул для выборочной сенсибилизации опухолей. Антитела обладают высокой аффинностью к антигенам и рецепторам на поверхности опухолевых клеток, что позволяет использовать их в качестве перспективных и низкотоксичных радиосенсибилизаторов. Например, конъюгаты на основе майтанзина к рецептору HER2 вызывают остановку деления клеток, несущих рецептор HER2, в фазе G2/M [6]. Антитело, связывающееся с фактором роста гепатоцитов, может ингибировать репарацию повреждений ДНК *in vitro* [7]. Воздействуя на сигнальный путь с помощью таких антител, можно усилить повреждение клеток глиобластомы при сочетании с облучением.

2. *Сочетание ионизирующего излучения с гипертермией.* Повышение температуры в опухоли до 42–44 °С вызывает гибель многих клеток злокачественного новообразования.

3. *Оксигенация* – сочетание лучевой терапии с повышением содержания в опухоли кислорода искусственным путем. Применяют облучение больных с использованием чистого кислорода при обычном давлении (оксигенорадиотерапия) или в барокамере под давлением 3–4 атм. (оксигенобарорадиотерапия).

4. *Комбинирование лучевой терапии с гипергликемией.* В связи с активным поглощением и накоплением опухолевой тканью глюкозы крови, введение глюкозы больному приводит к временной гипергликемии.

Вторая группа – методы, понижающие радиочувствительность нормальных тканей:

1. *Гипоксирадитерапия*. Вдыхание пациентом во время облучения гипоксических смесей, содержащих около 10 % кислорода, через маску, соединенную с наркозным аппаратом.

2. *Использование модификаторов биологических реакций* для изменения иммунного статуса нормальных тканей (интерфероны, интерлейкин, колониестимулирующие факторы, фактор некроза опухоли) могут быть эффективными в схемах радиомодификации при гипертермии, использовании химиопрепаратов [8, 9].

Защитными свойствами обладают соединения из различных классов, но в практической медицине используется ограниченное количество фармпрепаратов. Ранее рекомендованные препараты, такие как цистамин, этиол (гамма-фос, амифостин), идралин, а также антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты, антигеморрагические и дезинтоксикационные средства, стимуляторы гемопоэза [10]. Однако перечисленным выше препаратам свойственны определенные недостатки, ограничивающие возможность их широкого применения – узкая терапевтическая широта и поэтому высокая токсичность в оптимальных дозах.

Модификаторы природного происхождения. Ситуацию с высокой токсичностью синтетических соединений пытаются решить с помощью средств природного происхождения [11, 12]. Отдельные соединения растительного происхождения были определены как потенциальные радиомодификаторы, среди них:

Куркумин – соединение, содержащееся в куркуме, специи, обычно используемой в индийской и юго-восточной азиатской кухне. Было показано, что куркумин повышает чувствительность раковых клеток к радиации и защищает здоровые клетки от радиационного повреждения [13].

Ресвератрол – это соединение, содержащееся в винограде и красном вине [14].

Кверцетин – флавоноид, содержащийся во многих фруктах и овощах, включая яблоки, лук и ягоды [15].

Гранат содержит такие соединения, как эллаговая кислота и пуникалагин [16].

Черный тмин, известный как *Nigella Sativa*, – это растение, которое используется в традиционной медицине на протяжении тысячелетий. Исследования показали, что черный тмин может обладать радиозащитными свойствами [17].

Одним из перспективных направлений при лучевой терапии новообразований может стать применение модифицированных форм пектина. При лечении андроген-независимых опухолей простаты модифицированный цитрусовый пектин усиливал действие лучевой терапии и уменьшал риск появления метастазов [18]. При изучении совместного действия модифицированного цитрусового пектина и излучения на жизнеспособность и метастатическую активность клеток рака предстательной железы, клетки опухоли становились более чувствительными к лучевой терапии. Биопотенциал пектина дает надежду пациентам, так как защита от воспаления и фиброза помогает понизить повреждения здоровых тканей и уменьшить побочный эффект радиотерапии [19, 20]. Исследования, связанные с применением пектина в сочетании с лучевой терапией, продемонстрировали не только радиопротекторные, но и синергичные противоопухолевые свойства цитрусового пектина, усиливающие действие излучения.

Заключение. Хотя есть некоторые успехи в радиомодификации, ряд нерешенных вопросов, в первую очередь связанных с повышением эффективности препаратов, требует дальнейших исследований. Растительные средства, планируемые для использования в этих целях, должны обладать низкой токсичностью, высокой избирательностью и эффективностью. Исходя из этого разработка систем доставки и средств, направленных на изменение радиочувствительности клеток, является актуальной в настоящее время. Посредством управления радиочувствительности опухолей с помощью модификаторов мы имеем возможность оптимизировать результаты лучевой терапии.

Поступила: 09.11.23; рецензирована: 23.11.23;
принята: 27.11.23.

Литература

1. Хансен Эрик К. Лучевая терапия в онкологии: руководство / Хансен Эрик К., Роач Мэк. III; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Pigdoion J.P., Maitre A.L., Maillard E. et al. On behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients // *Radiother Oncol.* 2009; 92 (1): P 4–14.
3. Кудряшов Ю.Б. Химическая защита от лучевого поражения / Ю.Б. Кудряшов // *Соровский образовательный журнал.* 2000. Т. 6. № 6. С. 21–26.
4. Баштан В.В. Средства защиты организма от действия ионизирующего излучения / В.В. Баштан, В.Ф. Почеряева, Г.А. Жукова [и др.]. Полтава, 2016. С. 135.
5. Малеева К.П. Радиочувствительность опухолей и способы радиомодификации / К.П. Малеева, Н.А. Каримов, А.А. Мулатов [и др.] // *Международный студенческий научный вестник.* 2018. № 2. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18419> (дата обращения: 31.10.2023).
6. Xu T., Ding H., Vorobyeva A., Oroujeni M., Orlova A., Tolmachev V., Gräslund T. Drug Conjugates Based on a Monovalent Affibody Targeting Vector Can Efficiently Eradicate HER2 Positive Human Tumors in an Experimental Mouse Model // *Cancers.* 2021.13.
7. Ahmad A. Tarhini, MD, PhD, I, 2 Imran Rafique, MDDS, 2 Theofanis Floros at al. Phase I/II study of rilotumumab (AMG 102), an HGF inhibitor, and erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Cancer.* 2017 Aug 1; 123 (15): P. 2936–2944.
8. Гребенюк А.Н. Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина 1b на выживаемость и костномозговое кровообращение облученных мышей // А.Н. Гребенюк, В.В. Зацепин, Т.Н. Власенко [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2010. Т. 50. № 4. С. 475–480.
9. Тулев Ю.И., Тулева Н.П. Витулин. Патент №223-62-48, 2004 // *Бюллетень № 26*.
10. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии / М.В. Васин // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
11. Генералов Е.А. Способ применения растительного полисахарида в качестве радиопротектора и стимулятора колониеобразования стволовых клеток селезенки облученных животных. 2014 // Патент РФ RU2537033C1.
12. Романова П.В. Радиопротекторные свойства препарата «Ламинария-плюс» при экспериментальном облучении: дис. ... канд. биол. наук / П.В. Романова. СПб., 2010. 149 с.
13. Liu J., Li M., Wang Y., Luo J. Curcumin sensitizes prostate cancer cells to radiation partly via epigenetic activation of miR-143 and miR-143 mediated autophagy inhibition // *J Drug Target.* 2017; 25: 645–652.
14. Komorowska D., Radzik T., Kalenik SI., Rodacka A. Natural Radiosensitizers in Radiotherapy: Cancer Treatment by Combining Ionizing Radiation with Resveratrol. // *International Journal of Molecular Sciences.* 13 Sep 2022, 23 (18):10627.
15. Полякова И.В. Изучение комбинированного воздействия гамма-излучения и кверцетина на бактерии *Escherichia coli*. Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии. Обнинск, 22–24 сентября 2021 года.
16. Mustafa M. M., Elbakry Nermeen M., Sanaa A. Hagag, et al. Pomegranate Peel Extract Sensitizes Hepatocellular Carcinoma Cells to Ionizing Radiation, Induces Apoptosis and Inhibits MAPK, JAK/STAT3, β -Catenin/NOTCH, and SOCS3 Signaling // *Integr. Cancer Ther.* 2023; 22.
17. Velho-Pereira R.I, Kumar A., Pandey B.N., Mishra K.P., Jagtap A.G. Radioprotection by Macerated Extract of *Nigella sativa* in Normal Tissues of Fibro-sarcoma Bearing Mice // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 01 Sep 2012, 74 (5) :403–414.
18. Conti S., Vexler A., Hagoel L. et al. Modified Citrus Pectin as a Potential Sensitizer for Radiotherapy in Prostate Cancer // *Integrative Cancer Therapies.* 2018; Dec; 17 (4): 1225–1234.
19. Третьякова М.С. Радиопротекция и радиосенсибилизация: современный взгляд на радиомодуляторы в фармакологии / М.С. Третьякова, М.В. Белоусов, Е.В. Плотников // *Современные проблемы науки и образования.* 2022. № 6-2. URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=32262> (дата обращения: 06.11.2023).
20. Алимжонов Н.Ю. Терапия карциномы Уокера наноразмерным пектином / Н.Ю. Алимжонов, И.Ш. Чакеев, Б.Н. Лепшин [и др.] // *Вестник КРСУ.* 2014. Т. 14. № 5. С. 11–14.