

риабельность сердечного ритма и ослабляется синусовая аритмия.

Таким образом, фенотип вегетативной регуляции кровообращения у больных острым калькулезным холециститом характеризуют преимущественно стрессорные симпатические влияния на сердце. При этом в течение всего послеоперационного периода у больных, перенесших срочную лапароскопическую холецистэктомию, определяется усиленная детермина-

ция функционирования сердца влияниями симпатического отдела автономной нервной системы. В этом отношении пациенты, перенесшие вмешательства данного рода в связи с острым калькулезным холециститом, не отличаются от больных после травматичных полостных вмешательств, а лапароскопическую срочную холецистэктомию следует считать фактором риска обострений заболеваний сердца и сосудов.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛУТОКСИМА ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА РОТОГЛОТКИ

А. А. Антушевич<sup>1</sup>, Е. Б. Бурова<sup>1</sup>, К. П. Василенко<sup>1</sup>, В. Г. Антонов<sup>1</sup>,  
А. Е. Антушевич<sup>1</sup>, Г. Е. Труфанов<sup>1</sup>, А. Г. Климов<sup>2</sup>

1 — Военно-медицинская академия, 194044, Санкт-Петербург,

2 — Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая академия, 194100, Санкт-Петербург

**Abstract:** Low-molecular immunomodulator glutoxim is an effective supportive treatment agent for radical radiotherapy oropharyngeal localization cancer patients. The drug administration facilitates restoration of normal hemopoiesis, prevention of radiation stomatitis, improvement of patient's quality of life and cancer regression. The drug effects are associated with activation of epidermal growth factor, dependent MAP-kinases — ERK1,2; transcription factor STAT3; but not STAT1; hemoxygenase 1 enhanced expression that facilitates improved normocyte resistance against radiation impact

**Key words:** pathogenesis, glutoxim, receptor, epidermal growth factor, transcription factor, hemoxygenase, radiotherapy

Лучевая терапия по радикальной программе в настоящее время является самым широко применяемым методом противоопухолевого воздействия при раке ротоглотки. Около 80% первичных больных подлежат тому или иному виду лучевого пособия. Однако частота рецидивов после радикального облучения достигает 21,20%, а 5-летняя выживаемость не превышает 9–15% [2]. В этой связи актуальной задачей является поиск средств повышения эффективности радиотерапии и разработка схем их использования. Согласно существующим в настоящее время представлениям иммуноориентированные препараты являются одними из перспективных средств повышения эффективности лучевой терапии. В настоящем исследовании представлены результаты изучения некоторых патогенетических механизмов повышения эффективности лучевой терапии рака ротоглотки с помощью

низкомолекулярного иммуномодулятора глутоксима.

Глутоксим — лекарственный препарат, синтетический аналог природного гексапептида — окисленного глутатиона (GSSG), обладает иммунокорригирующей и гемостимулирующей активностями, повышает резистентность клеток к действию токсинов, понижает риск развития побочных эффектов химиотерапии. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в последние годы, показали его достаточную активность по повышению чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии [3]. Однако возможности его использования в лучевой терапии не изучены.

В исследование вошли 65 больных распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки III–IV стадии, которые были разделены на 2 группы. Пациентам первой группы (34 больных) на 1, 3 и 5 сутки каждой недели (понедельник, среда, пятница) на протяжении всего периода радикальной лучевой терапии (60 дней) вводили глутоксим (2 мл 3%-ного раствора внутримышечно). Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, а суммарная очаговая доза (СОД) — 60–64 Гр. Во второй группе (31 больной) проводилась только дистанционная гамма терапия (РОД — 2 Гр до СОД — 64 Гр).

В процессе исследований эффективность применения глутоксима в качестве средства сопровождения лучевой терапии оценивали по следующим показателям: выраженность опухолевого процесса, качество жизни пациентов

(индекс Карновского), состоянии кроветворения и наличие у больных осложнений радиотерапии в виде лучевых стоматитов. Выраженность лучевых стоматитов оценивали по показателям субъективных жалоб и состоянию слизистой полости рта.

Установлено, что применение глутоксима способствует значительному повышению эффективности радиотерапии рака ротоглотки. Это проявляется в сокращении объема (на 70–90%) опухоли у больных I группы. У пациентов контрольной группы опухоль уменьшалась в размере лишь на 30–50%. Применение глутоксима способствует нормализации кроветворения и повышению качества жизни больных до 70–80% (по индексу Карновского) при сохранении величины данного показателя в пределах 50–60% в контроле. Вводимый препарат оказывал благоприятное влияние на процессы постлучевого восстановления слизистой полости рта и предупреждал тем самым (почти у 70% больных опытной группы) развитие лучевых стоматитов. У всех больных II группы выявлены осложнения лучевой терапии.

Экспериментальные исследования на культуре клеток эпидермоидной карциномы A431 показали, что действие препарата сопровождалось активацией рецептора эпидермального фактора роста, зависимых MAP-киназ — ERK1,2 (митоген активируемые киназы — внеклеточно регулируемые киназы), транскрипционного фактора (TF) STAT3 (сигнал трансдукторов и активаторов транскрипции), но не STAT1, увеличением экспрессии гемоксигеназы 1 [1]. Известно, что TF STAT3 инициирует комплекс изменений в клетке, повышающих ее устойчивость к экстремальным воздействиям, тогда как активность TF STAT1 предопределяет инициацию проапоптотического комплекса реакций. Гемоксигеназа 1 входит в группу индуцибельных ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков.

Таким образом, полученные в эксперименте данные указывают на способность препарата глутоксим повышать устойчивость клеток к неблагоприятным воздействиям посредством инициации комплекса защитных реакций в сочетании с негативной регуляцией процессов, способствующих клеточной гибели. Особенностью опухолевых клеток в сравнении с нормоцитами является высокая активность механизмов устойчивости к неблагоприятным факторам, включая лучевое воздействие [4, 5]. Активация глутоксимом рецептора эпидермального фактора роста, зависимых от него сигнал-передающих белков (ERK1,2, STAT3) и экспрессии гемоксигеназы 1 предопределяют повышение устойчивости нормоцитов к лучевому воздействию, что, возможно, способствует позитивному результату радиотерапии в целом.

## Литература

1. Бурова Е. Б., Василенко К. П., Антонов В. Г., Никольский Н. Н. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом Глутоксимом в клетках A431 // Докл. Акад. Наук. — 2005. — Т. 404, № 1. — С. 1–3.
2. Канаев С. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практич. онколог. — 2003. — Т. 4, №1. — С. 5–24.
3. Седякова Л. А., Миндра Н. В., Василенко К. П., Антонов В. Г., Антушевич А. Е., Трещалина Е. М. Предварительные результаты изучения влияния препарата Глутоксим на опухолевый рост и эффективность полихимиотерапии в эксперименте // Матер. I Всерос. науч. фор. «Инновационные технологии медицины XXI века». — 2005. — С. 459–461.
4. Стромская Т. П., Рыбалкина Е. Ю. Множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток, обусловленная Р-гликопротеином, и их дифференцировка // Биол. мембраны. — 2003. — Т. 20, № 1. — С. 244–255.
5. Filomeni G., Aquilano K., Civitareale P., Rotilio G., Ciriolo M. R. 2005. Activation of c-jun-N-terminal kinase is required for apoptosis triggered by glutathione disulfide in neuroblastoma cells // Free Rad. Biol. Med. — 2005. — Vol. 39, № 4 — P. 345–354.