

УДК 616-006-085.849.1:574.24

DOI: 10.15587/2313-8416.2015. 40207

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЗИЦИЙ РАДИОБИОЛОГИИ

© Э. А. Дёмина

На основании анализа данных литературы и собственных исследований аргументированы проблемные вопросы современной лучевой терапии с позиций радиобиологии: радиорезистентность опухолевых, в том числе стволовых клеток; вторичные опухоли радиационного генеза, соотношение радиочувствительности опухоли и индивидуальной радиочувствительности организма опухоленосителя, ко-мутагенез в облученных клетках, персонализированная терапия

Ключевые слова: радиочувствительность, радиорезистентность, вторичные опухоли, ко-мутагены, персонализированная лучевая терапия

Based on the analysis of literature and our research, this paper discusses the following issues of radiotherapy from the viewpoint of radiobiology: radioresistance of tumor, including stem, cells; secondary tumors of radiogenesis, the ratio of radiosensitivity of tumors and tumor-bearing individual radiosensitivity of the organism, co-mutagenesis in irradiated cells, personalized therapy

Keywords: radiosensitivity, radioresistance, secondary tumors, co-mutagens, personalized radiotherapy

1. Введение

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения рака и назначается в 50–70 % случаев онкологических заболеваний как самостоятельный метод лечения и в комбинации с химиотерапевтическим и хирургическим методами. Основной проблемой остается минимизация лучевой нагрузки на здоровые ткани при достижении максимального повреждения (девитализации) опухолевых клеток. Перспектива дальнейшего развития радиационной онкологии связана не только с внедрением новых технологий в лучевую практику, но и с интенсивным развитием клинической радиобиологии. Не исключено, что усовершенствование технических возможностей лучевой терапии достигнет предела, а следующий прорыв произойдет в области биологических инноваций, в т.ч. при использовании адресных препаратов в сочетании с прецизионными методами подведения дозы к опухоли и др.

2. Литературный обзор

Большие возможности в повышении эффективности лечения онкологических больных открыла адронная терапия, основанная на использовании пучков заряженных частиц высоких энергий (протоны, нейтроны, ионы углерода), получаемые на ускорителях. Особенность энерговыделения таких частиц с максимумом в конце пробега (пик Брегга) создает условия для оптимальной концентрации дозы облучения в опухоли. При варьировании энергии заря-

женных частиц возможно прецизионное облучение всего объема опухоли [1, 2]. В настоящее время активно развивается новое направление – конформная лучевая терапия (conformal radiotherapy – CRT), при которой форма облучаемого объема максимально приближается к конфигурации опухоли при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей [3, 4]. Внедрение в лучевую практику ускорителей нового поколения позволяет фокусировать излучение с точностью до мм и облучать опухоли в режиме пространственно-временной модуляции. Радиобиологическое сопровождение CRT больных на линейном ускорителе Clinac 2000 подтвердило равномерность пространственного распределения поглощенной дозы излучения в пределах заданных параметров поля облучения [4].

Радиорезистентность опухолей, как начальная (генетически детерминированная), так и приобретенная (в течение фракционированного терапевтического облучения), является причиной возникновения рецидивов и метастазов. На формирование радиорезистентности оказывают влияние, прежде всего, процессы репарации, регенерации, репопуляции, а также адаптации, обеспечивающие поддержание гомеостаза и защиту молекулярных, клеточных и тканевых структур опухоли; длительная гипоксия и дефицит глюкозы в опухолевых клетках; выход части клеток из пролиферативного пула и переход их в стадию покоя (G_0).

Разработана стандартная система классификации радиационных эффектов [5], позволяющая оце-

нить степень тяжести лучевых осложнений от 0 (осложнения отсутствуют) до 5 (летальный исход): осложнения I степени (легкие) являются обратимыми и проходят без терапевтического вмешательства и прерывания курса облучения; осложнения II степени (умеренные) излечиваются амбулаторно без снижения дозы и прерывания курса облучения; осложнения III степени (тяжелые, с выраженной симптоматикой), при которых больные нуждаются в госпитализации и в интенсивной поддерживающей терапии с прерыванием курса облучения либо изменением дозы; осложнения IV степени, угрожающие жизни больного с отменой лучевой терапии.

В связи с повышением онкологической заболеваемости в регионах Украины, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы, разработка подходов и методов, позволяющих прогнозировать радиочувствительность нормальных и опухолевых тканей онкологических больных с целью оптимизации лучевой терапии особенно актуальна [2]. При этом существенно изменился характер течения онкологических заболеваний, которые стали более агрессивны и склонны к генерализации и распространению в процессе терапии. Установлено, что даже у одного и того же типа опухолей могут быть различные радиобиологические характеристики, что диктует необходимость разработки подходов к индивидуальному прогнозированию.

3. Некоторые проблемные вопросы лучевой терапии с позиций экспериментальной и клинической радиобиологии. Результаты исследований на основе данных литературы

Как указано выше, лучевая терапия является эффективным методом лечения онкологических больных, однако развитие неблагоприятных побочных реакций со стороны нормальных тканей может быть угрозой для здоровья пациентов.

В условиях терапевтического облучения больных возникают количественные и функциональные изменения в системе их иммунитета [6]. В ранние сроки после облучения важнейшим фактором иммунодепрессии становится радиационная гибель лимфоцитов и, как следствие, опустошение лимфоидных органов, развитие лимфопении [2]. Степень угнетения иммунной системы, а также ее способность к восстановлению после лучевой терапии зависят от клинического течения заболевания у конкретного больного [6, 7]. Учитывая, что рост опухолей различного генеза сопровождается развитием глубоких нарушений в иммунной системе, дополнительное лучевое воздействие усугубляет иммунодепрессию и может способствовать возникновению вторичных опухолей.

Установлено, что рецептор эпидермального роста *EGFR* и возрастание активности ДНК-зависимого белка киназы повышают радиорезистентность опухолей. Мутации гена *p53* связаны со снижением радиочувствительности клеток, а подавление полимеразной активности – с ее повышением [8]. В формировании фенотипа радиорезистентных опухолевых клеток определенную роль играют стрессовые

белки, синтез которых представляет универсальную реакцию на процесс канцерогенеза.

Инвазивный характер роста опухоли обуславливает воздействие ИИ на нормальные ткани за ее пределами, вызывая развитие вторичных радиационно-индуцированных новообразований. Риск развития вторичных опухолей может увеличиваться за счет генетической предрасположенности, которая определяется характером генной мутации. К числу наиболее изученных относятся мутации в гене *Rb* (развитие ретинобластомы и остеосаркомы), *BRCA1* и *BRCA2* (развитие рака грудной железы и яичников) [5, 9]. Степень риска возникновения вторичного рака существенно зависит от возраста онкологического больного, типа первичной опухоли, специфических особенностей и биологии органа, метода облучения. Наличие воспалительных процессов повышает радиочувствительность клеток, что способствует увеличению риска развития вторичного рака радиационного генеза. Изучению генетических изменений в *немалигнизированных клетках* онкологических больных как до, так и после лечения уделяется недостаточно внимания. Проблемой радиационной онкологии остается идентификация пациентов, предрасположенных к возникновению вторичного рака радиационного генеза после проведения курса терапевтического облучения [10].

Показано, что облучение больных ретинобластомой увеличивало риск развития вторичных опухолей [11]. У детей, подвергавшихся терапевтическому облучению тимуса, спустя 30 лет отмечалось увеличение частоты рака грудной железы (РГЖ), 83 % из которых представлены фиброаденомами [12]. Через 9 лет после лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом отмечались случаи развития лимфом [13]. Позже получены данные, свидетельствующие о геномной нестабильности у детей, чьи родители до зачатия проходили курс лучевой терапии, а также у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [14]. Аналогичные данные получены в работах с использованием новых молекулярных технологий [15].

Согласно современным представлениям, к проблемам лучевой терапии относится радиорезистентность стволовых опухолевых (*stem-like*) или опухоль-иницирующих клеток (*tumor initiating cells*) в процессе терапии, их способность избегать иммунологический надзор и инициировать развитие опухолевой стромы. Недавно открыт специфический ингибитор этих клеток «салиномицин» и разработан композит с детонационными наноалмазами [16].

По данным [5] облучение здоровых органов и тканей в процессе лучевой терапии по поводу первичного рака примерно в 10 % случаев может быть причиной развития радиационного канцерогенеза – вторичных опухолей. В течение первых 10 лет после лучевого (химиолучевого) лечения развиваются, в основном, лейкозы; в более отдаленные сроки – солидные опухоли, частота которых повышается по мере увеличения продолжительности жизни больных. У взрослых больных риск развития вторичного рака гораздо ниже, чем возникновения первичной

опухолі. Риск розвитку даної патології у больных молодого віку вище і може зберігатися на протязі всієї життя. Особливо високий ризик розвитку вторинного раку грудної залози відзначається у дівчаток, що пройшли курс лікувальної терапії з приводу первинного раку [17].

Подавляюче більшість вторинних опухолей розвивається в тканинах і органах, які зазвичай не екрануються (наприклад, головний мозок), але характеризуються високим ризиком розвитку радіаційного канцерогенезу.

Обзначено три різних механізми розвитку в віддалені терміни після терапевтичного облучення радіаційного канцерогенезу, які залежать від просторово-часового розподілу дози і віку больных [5]. Найбільш детально проблема розвитку вторинного раку радіаційного генезу розглянута в роботі [18]. Автори прийшли до висновку, що в даний час складно «кількісно і з достаточною точністю оцінити ризик розвитку вторинних раків, оскільки популяція гетерогенна» і рекомендують при проведенні лікувальної терапії мінімізувати ризик розвитку радіаційного канцерогенезу «за рахунок зниження дозової навантаження на здорові тканини, оточуючі облучувану опухоль-мішень до 0,05 Гр».

Сьогодні в лікувальної практиці не враховують варіабельність ефективності і швидкості процесів відновлення і, як наслідок, «стандартна доза» при лікувальному лікуванні може виявитися недостатньою для пацієнтів з радіорезистентними опухольми і одночасно може спричинити високий ризик розвитку постлікувальної ускладнень в нормальних тканинах пацієнта з високою радіочувствительністю. Доказательства в користь існування різної радіочувствительності клітин як детермінанти реакції здорової тканини на терапевтичне облучення були отримані в дослідженнях [19]. Було розраховано, що 5% найбільш радіочувствительних індивідів серед онкологічних больных «ограничують» безпечний рівень впливу дози облучення, яка може бути призначена, і тим самим ставити під сумнів ефективність лікування. Степінь ураження клітин, тканин таких больных корелює з вираженістю пізніх лікувальних ефектів. Виявлення радіочувствительних пацієнтів з допомогою інформативних радіобіологічних методів [2] і з урахуванням їх індивідуальної радіочувствительності [20] дозволить більш ефективно проводити лікувальну терапію при високих дозах іонізуючих облучень і різних полях облучення (локальному і многолочному) або з використанням радіомодифікаторів.

Сучасна радіаційна онкологія потребує проведення і підвищення ефективності персоналізованої терапії, що, на наш погляд, неможливо без рішення проблеми співвідношення радіочувствительності опухолі і індивідуальної радіочувствительності (G_2 -radiation sensitivity assay) організму опухоленосителя [2]. Аналіз даних багаторічних досліджень в області експериментальної і клінічної радіобіології свідчить про те, що проблема індивідуального прогнозування ра-

діочувствительності опухолей багатокомпонентна і тому повинна враховувати ряд факторів, що впливають на її формування: проліферацію, ступінь індукції апоптозу, рівень утворення активних форм кисню, гіпоксію, генетичну детермінанту і т. д. [21]. При порівнянні радіаційної чутливості окремих тканин необхідно строго застосовувати адекватні критерії. Наприклад, для різних за даним показником таких органів і тканин, як печінка і мозок, рівень генетичних пошкоджень при впливі еквівалентних доз іонізуючих облучень приблизно однаковий. Однак, якщо в якості показника лікувального ураження оцінювати віддалені наслідки, то для вказаних тканин вони будуть суттєво відрізнятися. Отже, в залежності від використовуваного критерію і застосованої до конкретної тканини, органу поняття радіаційної чутливості досить відносно [1]. В доповнення до викладеного відзначимо, що при оцінці індивідуальної радіочувствительності опухолей мають значення показники, що відображають стан імунної системи конкретного больного: висока активність природних кіллерів, наявність в опухолі імунних клітин, збільшення інфільтрації опухолі макрофагами і лімфоцитами в процесі лікування і др. Перспективним вважається вивчення ролі теломеразної активності, подавлення якої може спричинити підвищення радіочувствительності клітин.

Чрезвычайно важною вважається проблема впливу препаратів медичного призначення з комутагенною активністю на формування генетичної нестабільності в клітинах здорових тканин онкологічних больных, що потрапляють в зону облучення [22]. Тільки недавно отримані радіобіологічні факти, що відображають якісні і кількісні особливості формування генетичної нестабільності в облучених немалігнізованих клітинах крові онкологічних больных під впливом ко-мутагенів верапаміла (кардіологічного препарату) і аскорбінової кислоти (антиоксиданта) [23, 24]. Оскільки підвищення рівня генетичних змін в клітинних популяціях визнано потенційно онкогенним [25], то додаткове діюче препаратів з ко-мутагенними властивостями в процесі лікувального облучення може слугувати протомотором розвитку вторинних опухолей в віддалені терміни.

Розширення радіобіологічних знань про молекулярні процеси патогенезу радіаційного ураження буде сприяти розробці більш адекватних тестів, що дозволять прогнозувати ступінь тяжкості радіаційного ураження здорових тканин. Методи геноміки тільки починають використовуватися для розробки показників несприятливого прогнозу при здійсненні лікувальної терапії. Деякі обнадійливі результати отримані при використанні методів детекції однонуклеотидного поліморфізму (SNP) в генах, які контролюють радіочувствительність здорових тканин [26, 27]. Профіль експресії лімфоцитів больных, облучених *ex vivo*, показав наявність генних

сигнатур, которые коррелируют со степенью тяжести повреждения здоровых тканей [28]. Наряду с SNP в настоящее время изучаются возможности копияности ДНК и характера ее метилирования, что может повысить точность прогностических показателей.

4. Выводы

В настоящее время использование новейших технологий в радиационной онкологии позволяет жестко формировать дозные поля с минимальным захватом нормальных тканей при оптимальной лучевой нагрузке на опухоль. Несмотря на клинические успехи и экспериментальные разработки с целью повышения эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований, справедливо отметить, что биологические механизмы лучевых эффектов в ряде случаев недостаточно выяснены. Поэтому одной из главных задач клинической радиобиологии остается изучение этих механизмов, в том числе на генетическом уровне нормальных и опухолевых клеток. К проблемным вопросам радиационной онкологии относят определение соотношения радиационной чувствительности опухолей и организма опухоленосителя, а также овладения методами ее направленной модификации. Проблемой радиационной онкологии остается разработка методов селективного управления тканевой радиочувствительностью – повышение радиочувствительности опухолевых и усиление радиорезистентности клеток здоровых тканей. Вышеперечисленное аргументирует создание более мощной фундаментальной и клинической радиобиологической базы для дальнейшего прогресса радиационной онкологии. Широкое внедрение современных технологий в практику лучевой терапии онкологических больных, профессионализм радиационных онкологов, высокий научный потенциал клинических радиобиологов и, безусловно, экономический фактор будут способствовать повышению качества и эффективности данного метода лечения.

Литература

1. Ярмоненко, С. П. Радиобиология человека и животных [Текст] / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. – М.: Высшая школа, 2004. – 550 с.
2. Иванкова, В. С. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии [Текст] / В. С. Иванкова, Э. А. Дёмина. – К.: Здоров'я, 2012. – 190 с.
3. Костылев, В. А. Технологическое обеспечение лучевой терапии [Текст] / В. А. Костылев, Б. Я. Наркевич. – М.: Медицина, 2008. – 160 с.
4. Иванкова, В. С. Променева терапія в комбінованому та комплексному лікуванні злоякісних пухлин основних локалізацій [Текст] / В. С. Иванкова, Е. А. Дьоміна, Л. М. Барановська та ін. // Укр. радіол. журнал. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 80–84.
5. Джойнер, М. Основы клинической радиобиологии: пер. с англ. [Текст] / М. Джойнер, А. Когель. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 600 с.
6. Гриневич, Ю. А. Имунные и цитогенетические эффекты плотно- и редко-ионизирующих излучений [Текст] / Ю. А. Гриневич, Э. А. Дёмина. – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.
7. Деденков, А. А. Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию [Текст] / А. А. Деденков, И. И. Пелевина, А. С. Саенко. – М.: Медицина, 1987. – 160 с.

8. Мазурик, В. К. Проблемы радиобиологии и белок P53 [Текст] / В. К. Мазурик, Б. Б. Мороз // Радиационная биология. Радиэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 548–554.

9. Гриневич, Ю. А. Новообразовательный процесс и стрессовая патология [Текст] / Ю. А. Гриневич, В. А. Барабой. – К.: Логос, 2010. – 156 с.

10. Шуленина, Л. В. Экспрессия комплекса генов, контролирующей стабильность генома, в нормальных тканях онкобольных до и после лучевой терапии. Проблема идентификации больных, восприимчивых к появлению вторичного рака [Текст] / Л. В. Шуленина, Л. Н. Ушенкова, Е. В. Ледин и др. / Матер. V з'їзду радіобіологів України. Ужгород, 2009. – С. 101.

11. Москалев, Ю. И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений [Текст] / Ю. И. Москалев. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.

12. Fekete, F. Cancer epidermoide the l'oesophage thoracique après irradiation mediastinate [Text] / F. Fekete // Gastroenterol Clin. Biol. – 1986. – Vol. 10, Issue 3. – P. 220–233.

13. Hildreth, N. G. Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement [Text] / N. G. Hildreth // Radiation Research. – 1985. – Vol. 102, Issue 3. – P. 378–391. doi: 10.2307/3576713

14. 25 лет Чернобыльской катастрофы. Безопасность будущего. Национальный доклад Украины [Текст] / К.: KiM, 2011. – 368 с.

15. Безлепкин, В. Г. Индуцированная нестабильность генома половых клеток животных по микросателлитным последовательностям [Текст] / В. Г. Безлепкин, А. И. Газиев // Радиационная биология. Радиэкология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 475–488.

16. Найдич, И. В. Радиобиологические проблемы лучевой терапии опухолей [Текст] / И. В. Найдич // Радиационная биология. Радиэкология. – 2014. – Т. 54, № 2. – С. 25–29.

17. Neglia, J. P. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study [Text] / J. P. Neglia, L. L. Robinson, M. Stovall et al. // JNCI Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – Vol. 98, Issue 21. – P. 1528–1537. doi: 10.1093/jnci/djj411

18. Suit, H. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects [Text] / H. Suit, S. Goldberg, A. Niemierko et al. // Radiation Research. – 2007. – Vol. 167. – P. 12–42. doi: 10.1667/RR0527.1

19. Turesson, I. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients [Text] / I. Turesson, J. Nyman, E. Holmberg, A. Oden // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. – 1996. – Vol. 36, Issue 5. – P. 1065–1075. doi: 10.1016/S0360-3016(96)00426-9

20. Дьоміна, Е. А. Індивідуальна радіочутливість людини [Текст] / Е. А. Дьоміна, М. О. Дружина, Н. М. Рябченко. – К.: Логос, 2006. – 126 с.

21. Пелевина, И. И. Радиобиологические подходы к индивидуальному прогнозированию эффективности лучевой терапии опухолевых заболеваний [Текст] / И. И. Пелевина, С. Л. Дарьялова, И. С. Сергеева, А. С. Саенко // Радиационная биология. Радиэкология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 657–663.

22. Дёмина, Э. А. Ко-мутация и риск развития радиогенного рака [Текст] / Э. А. Дёмина, Е. П. Пилипчук // Злокачественные опухоли. – 2013. – Т. 6, № 2 – С. 181.

23. Дёмина, Э. А. Модификация радиационно-индуцированных цитогенетических эффектов в культуре лимфоцитов человека под влиянием аскорбиновой кислоты [Текст] / Э. А. Дёмина, Е. П. Пилипчук // Вісник Укр. т-ва генетиків і селекціонерів – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 20–25.

24. Domina, E. A. Destabilization of human cell genome upon the combined effect of radiation and ascorbic acid [Text] / E. A. Domina, O. P. Pylypchuk, B. M. Mihaylenko // Experimental oncology. – 2014. – Vol. 36, Issue 4. – P. 236–240.

25. Дёмина, Э. А. Проблема радиогенного рака щитовидной железы [Текст] / Э. А. Дёмина // ScienceRise. – 2015. – Т. 2, № 4 (7). – С. 23–30. doi: 10.15587/2313-8416.2015.37682

26. Chang-Claude, J. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients [Text] / J. Chang-Claude, O. Popanda, X. L. Tan et al. // Clinical Cancer Research. – 2005. – Vol. 11, Issue 13. – P. 4802–4809. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2657

27. Andreassen, C. N. Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFBI, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM – a study based on DNA from formation fixed paraffin embedded tissue samples [Text] / C. N. Andreassen, J. Alsher, M. Overgaard et al. // International Journal of Radiation Biology. – 2006. – Vol. 82, Issue 8. – P. 577–586. doi: 10.1080/09553000600876637

28. Svensson, J. P. Analysis of gene expression using gene set: discriminates cancer patients with axnd without late radiation toxicity [Text] / J. P. Svensson, U. Stalpers, R. E. Esveldt-van-Lange et al. // PloS. Med. – 2006. – Vol. 3, Issue 10. – P. 422. doi: 10.1371/journal.pmed.0030422

References

1. Yarmonenko, S. P., Vaynson, A. A. (2004). Radiobiologiya cheloveka i zhyvotnyih. Moscow, Russia: Vysshaya shkola, 550.

2. Ivankova, V. S., Domina, E. A. (2012). Problemy rezistentnosti opuholey v radiatsionnoy onkologii. Kiev, Ukraine: Zdorov'ya, 190.

3. Kostylev, V. A., Narkevich, B. Ya. (2008). Tehnologicheskoe obespechenie luchevooy terapii. Moscow, Russia: Medicine, 160.

4. Ivankova, V. S., Domina, E. A., Baranovska, L. M. et al. (2014). Promeneva terapiya v kombinovanomu ta kompleksnomu likuvanni zloyakisnyh puhlun osnovnyh lokalizatsiy. Ukr. radiol. zhurnal, 22 (2), 80–84.

5. Joiner, M., Kogel, A. (2013). Osnovy klinicheskoy radiobiologii: transl. from Engl. [Basic clinical Radiobiology]. Moscow, Russia: BINOM. Laboratoriya znaniy, 600.

6. Grinevich, Yu. A., Domina, E. A. (2006). Immunnye i tsitogeneticheskie efekty plotno- i redko-ioniziruyuschih izlucheniya. Kiev, Ukraine.: Zdorov'ya, 200.

7. Dedenkov, A. A., Pelevina, I. I., Saenko, A. S. (1987). Prognozirovanie reaktsii opuholey na luchevoyu i lekarstvennyuyu terapiyu. Moscow, Russia: Medicine, 160.

8. Mazurik, V. K., Moroz, B. B. (2001). Problemy radiobiologii i belok P53. Radiats. biologiya. Radioekologiya, 41 (5), 548–554.

9. Grinevich Yu. A., Baraboy, V. A. (2010). Novoobrazovatelnyy process i stressovaya patologiya. Kiev, Ukraine: Logos, 156.

10. Shulenina, L. V., Ushenkova, L. N., Ledin, E. V. et al. (2009). Ekspressiya kompleksa genov, kontroliruyuschih stabilnost genoma, v normalnyih tkanyah onkobolnyih do i posle luchevooy terapii. Problema identifikatsii bolnyih, vospriimchiviyh k poyavleniyu vtorichnogo raka. Mater. V z'yizdu radiobiologiv Ukrainy. Uzhgorod, 101.

11. Moskalev, Yu. I. (1991). Otdalennyye posledstviya ioniziruyuschih izlucheniya. Moscow, Russia: Medicine, 464.

12. Fekete, F. (1986). Cancer epidermoide the l'oesophage thoracique après irradiation mediastinate. Gastroenterol Clin. Biol., 10 (3), 220–233.

13. Hildreth, N. G. (1985). Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement. Radiation Research, 102 (3), 378–391. doi: 10.2307/3576713

14. 25 let Chernobylskoy katastrofy. Bezopasnost buduschego. Natsionalnyy doklad Ukrainy (2011). Kiev, Ukraine: KIM, 368.

15. Bezlepkin, V. G., Gaziev, A. I. (2001). Indutsirovannaya nestabilnost genoma poloviyh kletok zhyvotnyih po mini- mikrosatelitnym posledovatelnostyam. Radiats. biologiya. Radioekologiya, 41 (5), 475–488.

16. Naydich, I. V. (2014). Radiobiologicheskie problemy luchevooy terapii opuholeydich. Radiats. biologiya. Radioekologiya, 54, (2), 25–29.

17. Neglia, J. P., Robinson, L. L., Stovall, M. et al. (2006). New primary neoplasms of the central nervous system in survivors childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 98 (21), 1528–1537. doi: 10.1093/jnci/djj411

18. Suit, H., Goldberg, S., Niemierko, A. et al. (2007). Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of date on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. Radiation Research, 167 (1), 12–42. doi: 10.1667/RR0527.1

19. Turesson, I., Nyman, J., Holmberg, E., Oden, A. (1996). Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 36 (5), 1065–1075. doi: 10.1016/S0360-3016(96)00426-9

20. Domina, E. A., Druzhina, M. O., Ryabchenko, N. M. (2006). Individualna radIochutlivist lyudini. Kiev, Ukraine: Logos, 126.

21. Pelevina, I. I., Sergeeva, I. S., Saenko, A. S. (2005). Radiobiologicheskie podhody k individualnomu prognozirovaniyu effektivnosti luchevooy terapii opuholevyh zabolevaniy. Radiats. biologiya. Radioekologiya, 45 (6), 657–663.

22. Domina, E. A., Pilipchuk, E. P. (2013). Komutagenез i risk razvitiya radiogenogo raka. Zlokachestvennyye opuholi, 6 (2), 181.

23. Domina, E. A., Pilipchuk, E. P. (2014). Modifikatsiya radiatsionno-indutsirovannyh tsitogeneticheskikh efektoy v kulture limfotsitov cheloveka pod vliyaniem askorbinovoy kisloty. Visnyk Ukr. tov-va genetikiv i selektsioneriv, 12 (1), 20–25.

24. Domina, E. A., Pylypchuk, O. P., Mihaylenko, V. M. (2014). Destabilization of human cell genome upon the combined effect of radiation and ascorbic acid. Experimental oncology, 36 (4), 236–240.

25. Domina, E. A. (2015). The problem of radiogenic thyroid cancer. ScienceRise, 2/4 (7), 23–30. doi: 10.15587/2313-8416.2015.37682

26. Chang-Claude, J., Popanda, O., Tan, X. L. et al. (2005). Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. Clinical Cancer Research, 11 (13), 4802–4809. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2657

27. Andreassen, C. N., Alsher, J., Overgaard, M. et al. (2006). Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFBI, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM – a study based on DNA from formation fixed paraffin embedded tissue samples. International Journal of Radiation Biology, 82 (8), 577–586. doi: 10.1080/09553000600876637

28. Svensson, J. P., Stalpers, U., Esveldt-van-Lange, R. E. et al. (2006). Analysis of gene expression using gene set: discriminates cancer patients with axnd without late radiation toxicity. PloS. Med, 3, 422. doi: 10.1371/journal.pmed.0030422

Дата надходження рукопису 23.03.2015

Деміна Емілія Анатольевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, отдел экологии и радиобиологии, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого Национальной Академии Наук Украины, ул. Васильковская, 45, г. Киев, Украина, 03022

E-mail: edjomina@ukr.net

УДК 616.381-002;616-07:577.115-(599.323.4)

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.41500

СТАН ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ У ЩУРІВ З ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ

© С. С. Чернадчук, А. О. Рустамова, С. А. Петров, О. К. Будняк

Проведено дослідження показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в різних тканинах щурів при гострій крововтраті. В результаті роботи було виявлено, що в умовах крововтрати збільшується кількість продуктів ПОЛ на фоні зниження активності антиоксидантних ензимів у всіх досліджуваних органах щурів

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, гостра крововтрата

A study of lipid peroxidation parameters and antioxidant systems in different tissues of rats with acute blood loss is conducted. As a result, it has been found that lipid peroxidation products increase in conditions of blood loss against the background of decreased activity of antioxidant enzymes in all investigated organs of rats

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant system, acute blood loss

1. Вступ

В даний час дослідження процесів, що відбуваються в організмі при гострій крововтраті набуває особливої актуальності. Це пов'язано як з численними пораненнями наших бійців в зоні АТО, так і з високим рівнем побутового та виробничого травматизму.

Сучасні медичні методи лікування таких хворих зводяться до крововідновленої терапії. При цьому не враховуються зміни біохімічних процесів в організмі, що мають місце при крововтраті.

Нам здається дуже важливим встановлення таких механізмів, що дозволить більш ефективно лікувати хворих.

2. Постановка проблеми

Метою дослідження було визначення головних біохімічних показників ПОЛ-АОС в різних органах щурів з гострою крововтратою в динаміці розвитку патології.

3. Літературний огляд

Гостра крововтрата (ГК) патофізіологічно супроводжується синдромом гіпоксії. Складний патогенез гіпоксичного синдрому на фоні ГК, обумовлений на початковому етапі низьким вмістом сироваткового заліза. Як відомо, гіпоксичні стани супроводжуються на клітинному та субклітинному рівні комплексом біохімічних порушень, які полягають у порушенні енергетичного обміну – переходу метаболізму на більш стійкі гліколітичні шляхи [1–4]. Як наслідок, з'являються ознаки лактат ацидозу, посилення вільно-радикальних процесів на фоні недостатньої активності антиоксидантної системи, порушення структури та функції біомембран [5, 6].

Пошкоджуюча дія гіпоксії при ГК характеризується лавиноподібним накопиченням недоокисне-

них продуктів з появою високотоксичних вільних радикалів, що, в свою чергу, призводить до дезорганізації дихального ланцюга і енергетичного дефіциту в клітинах [7].

Як відомо, надмірне накопичення активних форм кисню (АФК) контролюється діяльністю антиоксидантних ферментів. До цих ферментів відносяться супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза. Ферменти антиоксидантної дії забезпечують пряме знешкодження активних форм кисню, зводять до мінімуму концентрацію перекису водню, супероксидного радикалу і різко зменшують утворення токсичного радикалу $\text{OH}\cdot$ [8–11].

Керована модель ГК дозволяє отримати динамічну характеристику наростаючого процесу, а також визначити в розвитку недоокрів'я періоди, істотні для розуміння її механізмів, що, в свою чергу, дозволяє направлено вибирати терміни для поглибленого дослідження енергетичного режиму. У цих умовах можна виявити регуляторну спрямованість у зміні метаболічної адаптації в загальному комплексі гіпоксичних порушень. Керована модель дозволяє виявити інтеграцію між кисневим режимом системи та її метаболічною відповіддю.

4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 150–200 г, вирощених в умовах віварію при вільному доступі до їжі і води, а також природному чергуванні добової освітленості.

При експерименті усі біоетичні норми згідно з Європейською конвенцією «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах»,