



Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений

Ю.В. Козина¹, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.В. Слепов, к.б.н.¹, Е.В. Козина, д.м.н.²

Адрес для переписки: Юлия Валерьевна Козина, yulya_bik@mail.ru

Для цитирования: Козина Ю.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Козина Е.В. Роль радиопротекторов и иммунотропов в профилактике лучевых реакций и осложнений // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-50-57

Обзор посвящен медикаментозной профилактике и лечению лучевых реакций и осложнений у онкологических больных. Поиск оптимальных радиопротекторов сохраняет свою актуальность и в настоящее время. Идеальный радиопротектор должен обладать цитопротекторными, регенерирующими, антиоксидантными, стимулирующими иммунную систему свойствами. В обзоре описаны патогенетические аспекты, методология применения, эффективность радиопротекторов химического и природного происхождения, препаратов с выраженным иммунотропным эффектом. Использование единственного радиопротектора химического происхождения – пролекарства амифостин признано нецелесообразным в широкой клинической практике ввиду высокой токсичности и неудобства введения. С целью профилактики химиолучевых повреждений обсуждается возможность использования антиоксидантных, противовоспалительных свойств малотоксичных радиопротекторов природного происхождения: флавоноидов, фенольных кислот, ликопина, алкалоидов, полисахаридов, фитогормонов. В качестве элементов сопроводительной терапии апробирована группа иммуномодуляторов. Применение синтетических иммунотропов (левамизол, Ликопид, Имунофан, Полиоксидоний, Галавит, Глутоксим, тетрахлордекаоксид) целесообразно в послеоперационном периоде. Природные иммуномодуляторы (Эрбисол, Деринат) демонстрируют эффективность на разных этапах комплексного лечения злокачественных опухолей. Выраженные иммуномодулирующие, противовоспалительные, регенерирующие, гемопоэтические эффекты характерны для препаратов дезоксирибонуклеиновой кислоты. Их применение обоснованно на этапе полихимиотерапии, конкурентной химиолучевой и лучевой терапии для стимуляции гемопоэза, снижения кардио- и миелотоксичности проводимого лечения. Универсальность ДНК-препаратов повышает вероятность проведения полных и непрерывных курсов радиотерапии вплоть до радикальных, способствует удлинению безрецидивного периода болезни, улучшает качество жизни пациентов. Расширяющаяся доказательная база клинической эффективности обуславливает целесообразность продолжения исследований, разработки стандартов, клинических рекомендаций по оптимизации сопроводительной терапии химиолучевого лечения.

Ключевые слова: лучевая терапия, лучевые осложнения, радиопротекторы, иммуномодуляторы, Деринат

Проблема профилактики лучевых реакций и осложнений, сопровождающих радиотерапию злокачественных опухолей, остается актуальной. Оптимизация подходов

к лучевой терапии (ЛТ) больных злокачественными новообразованиями предполагает использование радиопротективных методов защиты здоровых тканей, окружающих опухоль,

повышение степени переносимости ЛТ, проведение полных и непрерывных курсов облучения, в том числе в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ), профилактики развития



лучевых повреждений и проч. [1, 2]. Согласно фармакологической классификации, предложенной Программами исследований Национального института рака, в зависимости от сроков введения радиопротекторы могут быть использованы с целью защиты, смягчения действия ионизирующей радиации и в качестве терапевтических агентов [3, 4].

Защитные радиопротекторы вводят перед ЛТ для предотвращения развития острых или хронических лучевых повреждений. Смягчители применяют во время проведения курса радиотерапии или вскоре после его завершения до появления симптомов лучевых реакций. Действие таких средств направлено на уменьшение лучевого влияния на нормальные ткани. Терапевтические агенты используют после появления симптомов лучевых повреждений для их купирования [4]. При этом идеальное радиопротекторное средство помимо предотвращения прямого острого или хронического воздействия на нормальные ткани должно легко дозироваться и сохранять радиочувствительность новообразования [5]. Наиболее известными механизмами радиопротекции являются антиоксидантный, противовоспалительный, процесс репарации ДНК и восстановления клеток, модуляция регенерации кровяных клеток и стимуляция иммунной системы, молекулярная радиопротекция, в том числе повышение экспрессии белков теплового шока [6]. Поиску оптимального радиозащитного средства посвящен ряд исследований. Ввиду высокой эффективности предметом активного изучения остаются химические радиопротекторы. Однако их применение ограничивается высокой токсичностью, побочными эффектами и высокой стоимостью. Единственным химическим радиопротектором, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, в настоящее время является аминорадиотил амифостин (тиофосфат). Свои цитопротективные свойства органическое тиофосфатное пролекарство амифостин проявляет за счет более высокой активности щелочной фосфатазы в клетках здоровых тканей по сравнению с опухолевыми [6]. При этом, как сообщают М. Szejka и соавт., его недостаточно широкое исполь-

зование обусловлено существенным уровнем токсичности (может провоцировать системную гипотонию), коротким и четко регламентированным периодом введения – 15–30 минут до начала облучения, только внутривенным введением [7, 8].

Активно изучаются радиопротективные свойства природных соединений – растений и фитохимических веществ. За счет меньшей токсичности и большей доступности они считаются наиболее предпочтительными [6].

К известным веществам и соединениям, обладающим радиопротекторным действием, относятся флавоноиды, фенольные кислоты, стилбены, ликопин, алкалоиды, пептиды, полисахариды и фитогормоны, а также чеснок, зеленый чай, яблоки, цитрусовые и имбирь [8].

Согласно данным анализа результатов 24 исследований, проведенных на лабораторных животных и культивируемых клетках человека и животных в формате «случай – контроль», гликозид флавонона гесперидин снижает окислительный стресс и активность воспалительного процесса во всех исследованных тканях, защищает ДНК от повреждений, увеличивая показатель 30- и 60-дневной выживаемости, демонстрируя антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические свойства. Наилучшая радиопротекция достигается при введении гесперицина перед облучением [9–12]. Введение флавоноида апигенина, содержащегося в листьях и стеблях многих диетических овощей и фруктов, а также в напитках растительного происхождения, таких как чай и вино, за час до облучения Со-60 лимфоцитов периферической крови человека значительно уменьшает повреждение лимфоцитарной ДНК (снижается количество дицентрических, ацентрических фрагментов, ацентрических колец), число индуцированных излучением аномалий – микроядер, нуклеоплазматических мостиков и проч. N. Vegum и соавт. сообщают о способности апигенина защищать лимфоциты от индуцированных гамма-излучением цитогенетических изменений [13].

Соевый изофлавоон генистеин помимо защитных свойств, опосредуемых комбинацией внутриклеточного свободнорадикального, антиоксидантного и противовоспалительного эффектов,

демонстрирует возможность частичного смягчения позднего радиационно-индуцированного повреждения легких у облученных крыс на срок не менее 28 недель облучения даже после прекращения его применения в течение 14 недель [14]. Клинические данные показывают, что генистеин уменьшает кишечные, мочевые и андроген-депривационные побочные эффекты ЛТ, проводимой по поводу рака предстательной железы [15].

Производное флавоноида рутин троксерутин поглощает свободные радикалы, производные кислорода. Во время ЛТ по поводу рака головы и шеи введение смеси кумарина и троксерутина обеспечивает защиту слизистой оболочки полости рта и слюнных желез [16]. Предполагаемые молекулярные механизмы радиопротекции троксерутином включают активацию АКТ и ингибирование JNK, что приводит к снижению радиационно-индуцированной активации PTEN [17]. Радиопротекторные свойства растительных полифенолов объясняют их мощным антиоксидантным эффектом. Несмотря на неуточненный механизм полифенолов, таких как хлорогеновая и хиновая кислота [18], содержащихся в кофейных зернах [19], N. Cinkilic и соавт. наглядно продемонстрировали их радиопротекторный эффект в виде защиты ДНК неканцерогенных лимфоцитов человека от повреждения рентгеновским излучением. Показано, что хиновая кислота уменьшает количество повреждений ДНК на 5,99–53,57%, хлорогеновая – на 4,49–48,15% [18].

Базовым полифенольным компонентом зеленого чая является эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), известный как мощный поглотитель свободных радикалов. После проведения мастэктомии с последующей адъювантной лучевой терапией 49 больных ежедневно, начиная с момента появления признаков дерматита первой степени и заканчивая двумя неделями после завершения ЛТ, применяли EGCG, что позволило уменьшить выраженность болевого синдрома в 85,7% случаев, чувство жжения – в 89,8%, зуд – в 87,8%, тянущие ощущения – в 71,4% и болезненность – в 79,6% случаев. На основании этих данных авторы сделали вывод о целесообразности местного применения EGCG в качестве средства

лечения радиационно-индуцированного дерматита [20]. Те же авторы отметили способность EGCG повышать уровень нескольких антиоксидантных ферментов, включая глутаматцистеинлигазу, супероксиддисмутазу и гемоксигеназу-1 (НО-1), как *in vitro*, так и *in vivo* [20].

В эксперименте на мышцах показаны радиопротекторные эффекты EGCG против лучевых повреждений, измеряемые индексом селезенки, гематологическими параметрами, концентрацией малонового диальдегида и активностью супероксиддисмутазы [21, 22]. Монофенольный фенолпропаноид – феруловая кислота, содержащаяся в том числе в кофейных зернах и листьях зеленого чая, также обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью, что указывает на ее потенциальные защитные эффекты против радиационно-индуцированной токсичности [23].

К группе природных фенольных антиоксидантов с сильным АФК-продуцирующим свойством, повышающим репаративную активность ДНК, относится 3,4-метилendioксифенол (сезамол), входящий в состав семян кунжута и кунжутного масла. В ходе эксперимента отмечались ослабляющее индуцированное радиационным воздействием повреждение желудочно-кишечного тракта, структур ДНК в кровяной системе мышшей [24, 25], снижение генотоксичности в клетках костного мозга [26].

Псоралидин – биологически активное природное фенольное соединение из псоралеи лецинолистной также продемонстрировал потенциал в качестве радиопротектора благодаря противовоспалительному действию на фибробласты легких человека и мышшей. В частности, псоралидин снижает экспрессию индуцированных излучением циклооксигеназы (COX2) через регуляцию путей NF- κ B и PI3K/Akt и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, трансформирующий фактор роста бета, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-1-альфа/бета, ICAM-1 [27]. Среди других природных радиопротекторов обращают внимание производное танина бергенин, куркуминоид куркумин, антоцианид дельфинидин, каротиноид ликопин и проч. [6]. Бергенину свойственно антигепатотокси-

ческое, противоязвенное, противовоспалительное, нейропротекторное и иммуномодулирующее действие [28]. Дельфинидин (морковь, помидоры, красный лук) обладает сильным противовоспалительным действием и самой сильной антиоксидантной активностью благодаря наличию в его структуре многих гидроксильных радикалов [29]. Кроме того, он защищает нормальные ткани от высокого линейного излучения переноса энергии, такого как излучение протонов, что делает его перспективным радиопротектором [29, 30].

К. Hamilton и соавт. приводят данные о повышении индекса качества жизни у мужчин, получающих радиотерапию по поводу рака предстательной железы, в результате уменьшения степени выраженности постлучевого цистита на фоне использования антоцианов и проантоцианидинов, а также флавоноидов, содержащихся в клюквенных капсулах [31].

Предварительное применение содержащегося в красных фруктах и овощах ликопина значительно снижает частоту микроядер, дицентрических аберраций и транслокаций в облученных лимфоцитах человека и гепатоцитах крыс, уменьшает радиационно-индуцированную активность процесса перекисидации липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, каталазу и глутатионпероксидазу [32]. О выраженном клиническом радиопротекторном эффекте куркумина сообщается в работе V. Verma [33]. Установлено, что куркумин профилактирует развитие лучевого дерматита, пневмонита, катаракты, миелосупрессии, мукозита/энтерита, вторичных злокачественных опухолей, прежде всего за счет противовоспалительных свойств – снижения продукции провоспалительных молекул, нормализации баланса антиоксидантов и окислителей [33].

Сохраняется интерес к радиопротекторным свойствам витамина С. По мнению M.S. Alexander и соавт., при внутривенном введении фармакологического аскорбата (P-AscH) можно достичь его концентрации, обеспечивающей одновременно селективную цитотоксичность вещества по отношению к опухолевым клеткам и подавление радиационно-индуцированного

повреждения нормальных клеток. На примере пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы показано уменьшение радиационно-индуцированного повреждения кишечника, отложений коллагена и выраженности окислительного стресса в не пораженных опухолью тканях. Пероральное применение P-AscH не ассоциируется с подобным эффектом [34].

Наряду с классическими представителями группы радиопротекторов в качестве метода профилактики и лечения осложнений полихимио- и радиотерапии признаны получили препараты с выраженным иммуностропным эффектом. С этой целью в клинической практике применяют иммуномодуляторы различных фармакологических групп. В соответствии с различными классификациями, их подразделяют по происхождению и механизму действия [35].

Установлено, что способность активировать мононуклеарные фагоциты с последующим ростом их цитотоксического воздействия, нейтрофилы и NK-клетки присуща препаратам микробного происхождения, таким как Рибомунил, Имудон, натрия нуклеинат [35].

Тимические пептиды (Тактивин, Тималин, Миелопид) работают на протяжении всего периода противоопухолевой терапии, в том числе в качестве сопроводительного лечения на фоне ЛТ рака легкого, тела матки, молочной железы, воздействуют на клеточное звено иммунитета, оказывая влияние на пролиферативные процессы и дифференцировку Т-лимфоцитов; инициируют продукцию интерферонов (ИФН), ФНО и т.д. [36].

По мнению ряда авторов, при использовании иммунокорректирующих пептидов стабилизируется лейко- и лимфопоэз, восстанавливается лимфоцитарный ответ на митогенные стимулы и в целом снижается частота лучевых повреждений и химиотерапевтических осложнений [37, 38]. Однако в настоящее время препараты данной группы признаны недостаточно эффективными и в клинической практике уступают синтетическим аналогам [38].

Группа синтетических иммуномодуляторов неоднородна. Левамизол, обладая подобным механизмом действия, также влияет на Т-звено иммунитета,

индуцирует ИЛ-2, активирует выработку естественных клеток-киллеров. У больных колоректальным раком на фоне приема левамизола усиливается противоопухолевый эффект ПХТ [39]. Помимо выраженного противовоспалительного эффекта при упорно рецидивирующих заболеваниях различной этиологии Ликопид демонстрирует существенное дезинтоксикационное действие. Кроме того, на фоне его применения снижается частота возникновения лучевых циститов и циститов при проведении дистанционной гамма-терапии и сочетанной ЛТ, начатых на 11–14-й день после хирургического лечения у женщин с аденокарциномой матки, что положительно отражается на качестве их жизни (по шкале Карновского) [38, 40].

Иммунокоррекция Имунофаном считается целесообразной для всех пациентов с онкопатологией благодаря отсутствию у него простагландиновой зависимости, что помогает организму поддерживать противоопухолевый иммунитет, профилактировать периканкротное воспаление [38]. Профилактическое использование данного иммуномодулирующего средства до и после химиолучевой терапии у 54 больных раком шейки матки третьей стадии позволило снизить частоту и степень выраженности побочных эффектов лечения, а в случае их возникновения сократить сроки купирования [41]. Выраженным иммуностропным действием характеризуется препарат Полиоксидоний. Вследствие его направленного действия на процесс фагоцитоза возрастает активность системы макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток. Благодаря увеличению продукции цитокинов лимфоцитами и моноцитами активируется как клеточное, так и гуморальное звено иммунной системы. Помимо иммуномодулирующего определены мембраностабилизирующее, антиоксидантное, детоксикационное свойства данного вещества [38]. При оценке переносимости химиолучевого лечения больными раком молочной железы (РМЖ), получавшими Полиоксидоний, осложнения не зафиксированы. Достижение данного эффекта происходило на фоне увеличения среднего количества лейкоцитов, нормализации содержания CD3+, CD4+, CD16+ [36].

Галавит активирует антиген-представительскую функцию макрофагов, но в случае гиперактивации последних способен ингибировать образование провоспалительных цитокинов, при недостаточности которых начинает стимулировать выработку ИЛ-1, ФНО, ИЛ-2. Известно, что Галавит формирует противоионифекционную защиту, повышает регенераторные способности тканей, проявляет детоксикационные свойства [42].

Применение тиопозтина глутоксима направлено на повышение восприимчивости клеток опухоли к радио- и химиотерапии. Он помогает активировать пролиферацию нормальных клеток, их дифференцировку, способствует апоптозу трансформированных клеток. Глутоксим влияет на эндогенную продукцию ИЛ-4, -6, -8, -10, -12 и эритропоэтина. Регулирует экспрессию генов, включающих альфа-цепь ИЛ-2, ФНО, ИФН альфа и гамма, генов *c-fos*, *Wax* и *Bcl-2*.

После комбинированного лечения у больных раком яичников, мочевого пузыря и новообразований других локализаций терапия глутоксिमом способствовала стабилизации и улучшению клинико-биохимических и иммунологических показателей, что сопровождалось повышением качества жизни пациентов [43].

ТСДО/WF10 (тетрахлордекаоксид/ macrokine, immunokine) – химически стабилизированная матрица хлорита, индуцирующая естественный иммунитет и реализующая механизмы клеточной защиты через естественные клетки-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты и систему «моноцит – макрофаг». Обладает мощным противовоспалительным действием, уменьшает гематурию и вероятность ее рецидива, снижает медикаментозную нагрузку антибиотиками и спазмолитиками. Ответ на проводимое лечение лучевых циститов достигает 80% [44]. Говоря об иммуностропных веществах природного происхождения, нельзя не сказать о *Ganoderma lucidum* (трутовике лакированном) с противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами. На фоне применения указанного вещества у пациентов одновременно увеличивается содержание CD3, CD4 и CD8 на 3,91% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,92–5,90; $p < 0,01$) и 3,05% (95% ДИ 1,00–5,11;

$p < 0,01$), незначительно повышается активность лейкоцитов, NK-клеток и соотношение CD4/CD8, что способствует улучшению качества жизни. Подобные изменения происходят на фоне высокой регрессии новообразований у пациентов, получавших *G. lucidum* наряду с химиолучевым лечением [45].

К иммуномодуляторам и репарантам природного происхождения относят также препарат Эрбисол, полученный из ткани куриных эмбрионов, содержащий гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Эрбисол активирует Th1-хелперы, Т-киллеры и ингибирует активность Th2-хелперов и В-лимфоцитов, восстанавливая специфический клеточный иммунитет. Вследствие активации макрофагов и естественных клеток-киллеров препарат индуцирует синтез эндогенных ИФН и ФНО, препятствующих росту и метастазированию злокачественных новообразований. Больные, сочетающие химиолучевое лечение с Эрбисолом, отмечают лучшую переносимость терапии – явления вегетативных нарушений, диспепсии, болевых ощущений минимальны. Гемо- и иммунограммы по ряду показателей соответствуют таковым условно здоровых людей. Благодаря таким свойствам Эрбисол рекомендуют к применению как в процессе лечения, так и в межкурсовые периоды, что, по мнению ряда исследователей, увеличивает продолжительность безрецидивного периода болезни и жизни в целом [10, 46].

Еще один природный иммуномодулятор – Деринат – препарат, получаемый из молок рыб семейства осетровых, представляющий собой натриевую соль двухспиральной высокоочищенной деполимеризованной нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты с молекулярной массой 270–500 кДа [35]. Согласно результатам проведенных исследований, натрия дезоксирибонуклеат обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, регенерирующим, гемопозитическим эффектами [47]. Считается, что применение данного иммуностропного средства целесообразно у всех пациентов с онкопатологией, получающих курсы ПХТ или химиолучевую терапию. Ввиду активного влияния на систему гемопоза, существенного дезинтоксика-

ционного эффекта использование Дерината способствует снижению уровня миело- и кардиотоксичности у больных указанной категории. Известно, что Деринат благоприятно влияет на костномозговое кроветворение, способствует регенерации слизистой оболочки влагалища, кишечника, ротовой полости, а также ускоряет рубцевание лучевых язв и некроза кожи [35, 48, 49].

Наиболее подробно изучен спектр корректирующих свойств Дерината у пациентов, получающих комплексное лечение по поводу РМЖ [35, 48, 49]. Десятидневный курс лечения внутримышечным введением Дерината (750 мг) в ходе комплексного лечения больных РМЖ второй-третьей стадии позволил восстановить количественный состав Т-хелперов, NK-клеток, повысить в 1,5 раза значение иммунорегуляторного индекса, приблизить уровень содержания лейкоцитов крови к нормальному [49]. Иммуномодулирующее лечение возможно на всех этапах лечения онкопатологии. Наиболее обоснованным показанием к назначению иммунокоррекции представляется состояние после удаления первичного новообразования, в том числе при сохраняющихся метастазах, поскольку вероятность достижения противоопухолевой устойчивости выше при минимальном количестве опухолевых клеток в организме больного или их отсутствии [50]. Не случайно некоторые авторы в раннем послеоперационном периоде рекомендуют применять Полиоксидоний, Галавит, Ликопид, Имунофан и таким образом воздействовать на систему мононуклеарных фагоцитов, профилируя послеоперационные инфекционные осложнения. Кроме того, показано применение тимических препаратов (Тактивина, Тималина), модулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, увеличивающих продукцию ИЛ-2 и его рецепцию чувствительными клетками [36]. В процессе лучевого лечения и ПХТ приоритетными могут быть препараты антитоксического действия и средства, предупреждающие развитие лейкопении, – Полиоксидоний, Глутоксим, Эрбисол [36]. Для коррекции лучевых повреждений наиболее предпочтительны препараты антиоксидантной и репаративной

направленности – Имунофан, Полиоксидоний, Деринат [36].

Н.Э. Прохач и соавт. указывают на целесообразность использования Дерината в качестве антиоксидантного и репаративного средства для коррекции осложнений радиотерапии, вместе с тем отрицают его универсальность в пользу таких иммуномодуляторов, как Полиоксидоний, Имунофан, Глутоксим. По данным тех же авторов, при ПХТ и лучевой терапии предпочтение следует отдавать Полиоксидонию, Глутоксиму, Эрбисолу, характеризующимся мощными антиоксидантными свойствами и способным эффективно противостоять лейкопении [36]. В то же время Э.Н. Каплина и соавт. указывают на универсальность Дерината как метаболического модулятора [51]. Для начального этапа острого лучевого повреждения характерны нарушение обмена нуклеиновых кислот, формирование иммунологических дефектов, изменение интенсивности пролиферативных и трансформационных процессов. Поэтому в указанном периоде целесообразно проведение патогенетически обоснованных мероприятий, направленных на активацию и восстановление процессов биосинтеза [51]. По нашим наблюдениям, назначение больным раком предстательной железы конформной лучевой терапии в сочетании с внутримышечным введением Дерината (5 мг через день, три курса по десять инъекций) ассоциируется со снижением выраженности ранних лучевых реакций, отсутствием реакций третьей и четвертой степени, появлением случаев неосложненного течения по классификации RTOG (16,7%) и минимизацией влияния радиотерапии на гемопоэз и состояние уротелия [52].

Таким образом, вполне обоснованно говорить о показаниях к использованию Дерината на всех этапах лучевого лечения онкологических больных, поскольку активация биосинтетических регенераторных процессов продуктами тканевого распада происходит с участием нуклеиновых кислот [53]. В ходе эксперимента, посвященного оценке эффективности сочетанного применения лучевой терапии с CpG-ДНК, установлено, что последняя значительно усиливает эффект ЛТ и приводит к существенному увеличению

продолжительности жизни экспериментальных животных. У сублетально облученных мышей BALB/c отмечалась повышенная чувствительность опухоли к облучению, определялись явные морфологические изменения в виде больших участков некроза, выраженной инфильтрации воспалительными иммунокомпетентными клетками и проч. [54]. CpG-ODN, будучи мощным иммуностимулятором, активирует различные иммунные клетки и запускает экстрамедуллярный гемопоэз. Кроме того, CpG-ODN способна усиливать цитотоксическую функцию Т-клеток [55–57], вследствие чего ее применение в качестве сопроводительной радиопротекторной терапии для нивелирования иммуносупрессирующего влияния цитостатиков или ЛТ считается весьма перспективным.

Х.С. Wang и соавт., изучавшие комбинированное применение флуороурацила и CpG-ODN 1826, установили, что CpG-ДНК способна устранять иммуносупрессию, индуцированную химиопрепаратами [58].

Э.Н. Каплина акцентирует внимание на целесообразности применения препаратов ДНК практически всеми пациентами, получающими химио- или лучевую терапию для стимуляции гемопоэза, снижения кардио- и миелотоксичности проводимого лечения [51].

Таким образом, применение адекватной иммуномодулирующей терапии способствует как предотвращению послеоперационных осложнений, так и устранению побочных эффектов химиолучевой терапии, что делает возможным реализацию полной программы лечения и повышение качества жизни онкологических больных. Однако каких-либо стандартов и клинических рекомендаций по сопроводительной терапии лучевого лечения злокачественных новообразований в целом в настоящее время не разработано.

Существуют и другие виды сопроводительного лечения при ЛТ злокачественных опухолей. Так, немецкая рабочая группа по микроэлементам и электролитам в онкологии на основании результатов использования селена при ЛТ больных раком матки (n = 81) и опухолями головы и шеи (n = 39) сделала вывод об успешной



коррекции дефицита селена, что сопровождалось уменьшением вызванной радиотерапией диареей у больных первой группы и выраженности агевзии (потери вкуса) и дисфагии вследствие ЛТ у пациентов второй группы. Показатели выживаемости подтвердили отсутствие отрицательного влияния селенотерапии на эффективность ЛТ [59].

Улучшение уродинамики после радикального курса ЛТ отмечалось у больных раком шейки матки на фоне применения противомускаринового

средства флавоксата гидрохлорида в дозе 1200 мг/сут [60].

Благодаря системной конъюгированной эстрогенной терапии, существенно уменьшившей «ломкость сосудистой стенки», удалось купировать гематурию у пациентов с тяжелым радиационным и/или циклофосфамид-индуцированным геморрагическим циститом [61, 62].

Итак, представленный обзор литературы свидетельствует о многообразии методов профилактики и лечения лучевых реакций и осложнений у боль-

ных злокачественными новообразованиями. Отсутствие единых принципов системной оценки эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий обуславливает необходимость поиска и обоснования рациональной, доступной, повышающей адаптивные возможности онкологического больного программы сопроводительной терапии. На сегодняшний день наиболее перспективными в этом отношении считаются Полиоксидоний и препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты. ☺

Литература

1. Kumar S., Singh R.K., Meena R. Emerging targets for radioprotection and radiosensitization in radiotherapy // *Tumour Biol.* 2016. Vol. 37. № 9. P. 11589–11609.
2. Maier P., Hartmann L., Wenz F., Herskind C. Cellular pathways in response to ionizing radiation and their targetability for tumor radiosensitization // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 1. P. 102.
3. Терапевтическая радиология. Национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
4. Citrin D., Cotrim A.P., Hyodo F. et al. Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury // *Oncologist.* 2010. Vol. 15. № 4. P. 360–371.
5. Bourgier C., Levy A., Vozenin M.C., Deutsch E. Pharmacological strategies to spare normal tissues from radiation damage: useless or overlooked therapeutics? // *Cancer Metastasis Rev.* 2012. Vol. 31. № 3–4. P. 699–712.
6. Mun G.-I., Kim S., Choi E. et al. Pharmacology of natural radioprotectors // *Arch. Pharm. Res.* 2018. Vol. 41. № 11. P. 1033–1050.
7. Cheki M., Mihandoost E., Shirazi A., Mahmoudzadeh A. Prophylactic role of some plants and phytochemicals against radio-genotoxicity in human lymphocytes // *J. Cancer Res. Ther.* 2016. Vol. 12. № 4. P. 1234–1242.
8. Szejka M., Kołodziejczyk-Czepas J., Żbikowska H.M. Radioprotectors in radiotherapy – advances in the potential application of phytochemicals // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2016. Vol. 70 (0). P. 722–734.
9. Musa A.E., Omyan G., Esmaily F., Shabeeb D. Radioprotective effect of hesperidin: a systematic review // *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55. № 7. P. 370.
10. Fardid R., Ghorbani Z., Haddadi G. et al. Effects of hesperidin as a radio-protector on apoptosis in rat peripheral blood lymphocytes after gamma radiation // *J. Biomed. Phys. Eng.* 2016. Vol. 6. № 4. P. 217–228.
11. Rezaeyan A., Fardid R., Haddadi G.H. et al. Evaluating radioprotective effect of hesperidin on acute radiation damage in the lung tissue of rats // *J. Biomed. Phys. Eng.* 2016. Vol. 6. № 3. P. 165–174.
12. Shaban N.Z., Ahmed Zahran A.M., El-Rashidy F.H., Abdo Kodous A.S. Protective role of hesperidin against gamma-radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis // *J. Biol. Res. (Thessalon).* 2017. Vol. 24. ID 5.
13. Begum N., Prasad N.R., Kanimozhi G., Hasan A.Q. Apigenin ameliorates gamma radiation-induced cytogenetic alterations in cultured human blood lymphocytes // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 747. № 1. P. 71–76.
14. Mahmood J., Jelveh S., Calveley V. et al. Mitigation of radiation-induced lung injury by genistein and EUK-207 // *Int. J. Radiat. Biol.* 2011. Vol. 87. № 8. P. 889–901.
15. Ahmad I.U., Forman J.D., Sarkar F.H. et al. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer // *Nutr. Cancer.* 2010. Vol. 62. № 7. P. 996–1000.
16. Grotz K.A., Wustenberg P., Kohnen R. et al. Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troxerutin in patients with head and neck cancer – a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001. Vol. 39. № 1. P. 34–39.
17. Xu P., Zhang W.B., Cai X.H. et al. Activating AKT to inhibit JNK by troxerutin antagonizes radiation-induced PTEN activation // *Eur. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 795. P. 66–74.
18. Cinkilic N., Cetintas S.K., Zorlu T. et al. Radioprotection by two phenolic compounds: chlorogenic and quinic acid, on X-ray induced DNA damage in human blood lymphocytes in vitro // *Food Chem. Toxicol.* 2013. Vol. 53. P. 359–363.
19. Santana-Galvez J., Cisneros-Zevallos L., Jacobo-Velazquez D.A. Chlorogenic acid: recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome // *Molecules.* 2017. Vol. 22. № 3. P. 358.
20. Zhu W., Xu J., Ge Y. et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) protects skin cells from ionizing radiation via heme oxygenase-1 (HO-1) overexpression // *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55. № 6. P. 1056–1065.
21. Guvvala P.R., Ravindra J.P., Rajani C.V. et al. Protective role of epigallocatechin-3-gallate on arsenic induced testicular toxicity in Swiss albino mice // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 96. P. 685–694.

22. Zhang S., Liu X., Mei L. et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice // *BMC Complement Altern. Med.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 334.
23. Das U., Manna K., Sinha M. et al. Role of ferulic acid in the amelioration of ionizing radiation induced inflammation: a murine model // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. № 5. P. e97599.
24. Khan S., Kumar A., Adhikari J.S. et al. Protective effect of sesamol against ⁶⁰Co gamma-ray-induced hematopoietic and gastrointestinal injury in C57BL/6 male mice // *Free Radic. Res.* 2015. Vol. 49. № 11. P. 1344–1361.
25. Kumar A., Choudhary S., Adhikari J.S., Chaudhury N.K. Sesamol ameliorates radiation induced DNA damage in hematopoietic system of whole body gamma-irradiated mice // *Environ Mol. Mutagen.* 2018. Vol. 59. № 1. P. 79–90.
26. Kumar A., Selvan T.G., Tripathi A.M. et al. Sesamol attenuates genotoxicity in bone marrow cells of whole-body gamma-irradiated mice // *Mutagenesis*. 2015. Vol. 30. № 5. P. 651–661.
27. Yang H.J., Youn H., Seong K.M. et al. Psoralidin, a dual inhibitor of COX-2 and 5-LOX, regulates ionizing radiation (IR)-induced pulmonary inflammation // *Biochem. Pharmacol.* 2011. Vol. 82. № 5. P. 524–534.
28. Dwivedi V.P., Bhattacharya D., Yadav V. et al. The phytochemical bergenin enhances T Helper 1 responses and anti-mycobacterial immunity by activating the MAP kinase pathway in macrophages // *Front Cell Infect. Microbiol.* 2017. Vol. 7. ID 149.
29. Jeong M.H., Ko H., Jeon H. et al. Delphinidin induces apoptosis via cleaved HDAC3-mediated p53 acetylation and oligomerization in prostate cancer cells // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. № 35. P. 56767–56780.
30. Kim H.M., Kim S.H., Kang B.S. Radioprotective effects of delphinidin on normal human lung cells against proton beam exposure // *Nutr. Res. Pract.* 2018. Vol. 12. № 1. P. 41–46.
31. Hamilton K., Bennett N.C., Purdie G., Herst P.M. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study // *Support. Care Cancer*. 2015. Vol. 23. № 1. P. 95–102.
32. Gajowik A., Dobrzynska M.M. The evaluation of protective effect of lycopene against genotoxic influence of X-irradiation in human blood lymphocytes // *Radiat. Environ. Biophys.* 2017. Vol. 56. № 4. P. 413–422.
33. Verma V. Relationship and interactions of curcumin with radiation therapy // *World J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 7. № 3. P. 275–283.
34. Alexander M.S., Wilkes J.G., Schroeder S.R. et al. Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer // *Cancer Res.* 2018. Vol. 78. № 24. P. 6838–6851.
35. Артамонова Е.В. Модификаторы биологических реакций (иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины) в терапии злокачественных опухолей // *Онкология, гематология и радиология*. 2014. № 14. С. 24–37.
36. Прохач Н.Э., Сорочан П.П., Громакова И.А. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных // *Международный медицинский журнал*. 2006. № 4. С. 86–93.
37. Касьяненко И.В., Пивнюк В.М., Зиневич А.К. Применение иммуномодуляторов при химиолучевом лечении больных раком легкого // *Онкология*. 1999. № 3. С. 187–190.
38. Новикова И.А. Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016. № 1. С. 59–67.
39. Holcombe R.F. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polyps // *Cancer Detect. Prev.* 2006. Vol. 30. № 1. P. 94–98.
40. Зинченко М.В. Применение Ликопида и Виферона в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия // *Вопросы онкологии*. 2006. Т. 4. № 52. С. 183–186.
41. Якубовская Р.И., Бойко А.В., Немцова Е.Р. и др. Применение отечественного препарата Имунофана для коррекции гомеостаза у больных местнораспространенным опухолевым процессом // *Российский онкологический журнал*. 1998. № 6. С. 36–42.
42. Петров В.Н., Цыба А.Ф., Каплан М.А. и др. Влияние Галавита на уровень хемилюминесцентной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных // *Международный медицинский журнал*. 2001. № 5. С. 417–420.
43. Антушевич А.А., Антонов В.Г., Гребенюк А.Н. и др. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013. Т. 43. № 3. С. 32–37.
44. Veerasarn V., Boonnuch W., Kakanaporn C. A phase II study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100. № 1. P. 179–184.
45. Jin X., Ruiz Beguerie J., Sze D.M., Chan G.C. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 4. CD007731.
46. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Фесенкова В.И. и др. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных // *Вісник фармакології та фармації*. 2006. № 7. С. 37–40.
47. Зинченко С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы) // *Поволжский онкологический вестник*. 2014. № 1. С. 57–64.
48. Шардаков В.И. Применение Дерината в лечении онкологических больных // *Российский биотерапевтический журнал*. 2006. Т. 5. № 1. С. 7.

49. Огнерубов Н.А., Климович А.А., Проценко В.Н. Применение Дерината для профилактики гематологической токсичности в комплексном лечении больных раком молочной железы // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. № 4. С. 17–20.
50. Гриневич Ю.А. Неспецифическая активная иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных новообразований // Лікарська справа. 1991. № 5. С. 8–11.
51. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. М.: Научная книга, 2007.
52. Зуков Р.А., Козина Ю.В., Козин В.А., Слепов Е.В. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 2. С. 100–105.
53. Кулаев М.Т., Альмяшев А.З., Мельцаев Г.Г. Наружное применение Дерината в лечении лучевых язв и злокачественных опухолей видимых локализаций // Креативная хирургия и онкология. 2009. № 1. С. 35–39.
54. Sparwasser T., Hültner L., Koch E.S. et al. Immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides cause extramedullary hemopoiesis // J. Immunol. 1999. Vol. 162. № 4. P. 2368–2374.
55. Плишевский С.В., Козак В.В., Яниш Ю.В. и др. Иммуномодулирующая CpGDНК: перспективы клинического применения в онкологии // Онкология. 2006. Т. 8. № 2. С. 209–217.
56. Lipford G.B., Sparwasser T., Zimmermann S. et al. CpGDNA-mediated transient lymphadenopathy is associated with a state of Th1 predisposition to antigen-driven responses // J. Immunol. 2000. Vol. 165. № 3. P. 1228–1235.
57. Milas L., Mason K.A., Ariga H. et al. CpG oligodeoxynucleotide enhances tumor response to radiation // Cancer Res. 2004. Vol. 64. № 15. P. 5074–5077.
58. Wang H., Rayburn E., Zhang R. Synthetic oligodeoxynucleotides containing deoxycytidyl-deoxyguanosine dinucleotides (CpG ODNs) and modified analogs as novel anticancer therapeutics // Curr. Pharm. Des. 2005. Vol. 11. № 22. P. 2889–2907.
59. Muecke R., Micke O., Schomburg L. et al. Selenium in radiation oncology – 15 years of experiences in Germany // Nutrients. 2018. Vol. 10. № 4. P. 483.
60. Milani R., Scalabrino S., Carrera S. et al. Flavoxate hydrochloride for urinary urgency after pelvic radiotherapy: comparison of 600 mg versus 1200 mg daily dosages // J. Int. Med. Res. 1988. Vol. 16. № 1. P. 71–74.
61. Denton A.S., Clarke N.W., Maher E.J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis // Cochrane Database Syst. Rev. 2002. Vol. 3. CD001773.
62. Liu Y.K., Harty J.I., Steinbock G.S. et al. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen // J. Urol. 1990. Vol. 144. № 1. P. 41–43.

The Role of Radioprotectors and Immunotropes in the Prevention of Radiation Reactions and Complications

Yu.V. Kozina¹, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.V. Slepov, PhD¹, Ye.V. Kozina, PhD²

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Yulia V. Kozina, yulya_6ik@mail.ru

The review is devoted to the drug prevention and treatment of radiation reactions and complications in cancer patients. The search for optimal radioprotectors remains relevant today. An ideal radioprotector should have cytoprotective, regenerative, antioxidant, and immune system stimulating properties. The review describes the pathogenetic aspects, methodology of application, the effectiveness of radioprotectors of chemical and natural origin, drugs with a pronounced immunotropic effect. The use of the only radioprotectant of chemical origin, the prodrug amifostine, has been recognized as inappropriate in wide clinical practice due to its high toxicity and inconvenience of administration. In order to prevent chemoradiation injuries, the possibility of using antioxidant, anti-inflammatory properties of low-toxic natural radioprotectors: flavonoids, phenolic acids, lycopene, alkaloids, polysaccharides, phytohormones is discussed. A group of immunomodulators was tested as elements of accompanying therapy. The use of synthetic immunotropes (levamisole, Lycopid, Immunofan, Polyoxidonium, Galavit, Glutoxim, tetrachlorodecaoxide) is advisable in the postoperative period. Natural immunomodulators (Erbisol, Derinat) demonstrate effectiveness at different stages of complex treatment of malignant tumors. Expressed immunomodulatory, anti-inflammatory, regenerating, hematopoietic effects are characteristic of deoxyribonucleic acid preparations. Their use is justified at the stages of polychemotherapy, competitive chemoradiation and radiation therapy to stimulate hematopoiesis, reduce the cardio- and myelotoxicity of the treatment. The versatility of DNA drugs increases the likelihood of full and continuous courses of radiotherapy up to radical, helps to lengthen the disease-free period, and improves the quality of life of patients. The expanding evidence base of clinical effectiveness justifies the continuation of research, the development of standards, clinical guidelines for optimizing the accompanying therapy of chemoradiation treatment.

Key words: radiation therapy, radiation complications, radioprotectors, immunomodulators, Derinat