



ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

P19-85-821

С.П.Ярмоненко*, В.И.Корогодин

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
К ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Направлено в журнал "Neoplasma", ЧССР

* Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР,
Москва

1985

Современный технический уровень методов лучевой терапии злокачественных опухолей столь высок, что совершенствование источников ионизирующих излучений и способов их применения в клинике практически достигло своего предела. По нашему глубокому убеждению, коренное улучшение результатов лучевой терапии рака не может быть достигнуто и традиционными способами фракционирования дозы облучения, в том числе развиваемыми в последние годы режимами гиперфракционирования, рассчитанными на преимущественное поражение активно пролиферирующих опухолевых клеток или на ослабление отдаленных последствий лучевого поражения нормальных тканей ^{/1/}.

Совершенствование методов лучевой терапии осложняется и тем, что в настоящее время мало или совсем недоступна приближенная оценка основных клеточно-кинетических параметров опухолей человека — величины пролиферативного пула, распределения клеток по стадиям цикла, степени гипоксии, а также радиобиологических характеристик клеток конкретных опухолей. В связи с этим, за редкими исключениями, на практике невозможно использовать методы повышения эффективности радиационного воздействия на опухоли, связанные с необходимостью учета этих параметров, — например, синхронизацию опухолевых клеток. Это чрезвычайно затрудняет также научное обоснование режимов фракционирования для разных конкретных случаев.

В связи с изложенным представляется перспективной точка зрения о целесообразности разработки более универсального подхода к повышению эффективности лучевой терапии рака ^{/2, 3/}. Этот подход должен учитывать существование и роль общих для большинства (или для определенных групп) злокачественных опухолей структурно-физиологических особенностей, качественно отличающих их от окружающих нормальных тканей. Только такой подход может привести к разработке методов избирательного повышения чувствительности опухолевых клеток как к ионизирующим излучениям, так и к другим повреждающим воздействиям.

К числу характерных для злокачественных новообразований особенностей относятся неполноценность системы кровоснабжения и специфических метаболизма, — прежде всего, известное со времен О. Варбурга свойство анаэробно сбраживать глюкозу. Эта проблема неоднократно анализировалась многими исследователями (см. обзор ^{/3/}). К концу

шестидесятих годов М. фон Арден ^{/5/} и В.С. Шапот ^{/6/}, независимо друг от друга, разработали представления, которые в последующем послужили основанием для использования гипергликемии как адьювантного средства при комплексном лечении опухолей ^{/7/}. Согласно большому фактическому материалу, приведенному в книге В.С. Шапота, в организме больного опухоль реализует лишь незначительную долю своей способности метаболизировать глюкозу; это позволяет использовать искусственную гипергликемию для "самозакисления" опухоли — уменьшения pH ее клеток в результате образующейся при анаэробном гликолизе молочной кислоты, что может повышать чувствительность опухоли к разным воздействиям. М. фон Арден, на основании собственных исследований, пришел к выводу о том, что при низких pH происходит деструкция лизосом, сопровождающаяся высвобождением протеолитических ферментов, что также должно приводить к неспецифической сенсibilизации опухолевых клеток. Эти представления и стимулировали изучение возможностей использования гипергликемии в целях избирательной сенсibilизации злокачественных опухолей к ионизирующим излучениям и гипертермии ^{/8/}.

В исследованиях М. фон Ардена и П. Дж. Рейтхауэра ^{/9/} был обнаружен важный феномен — возникновение под влиянием гипергликемии стойкого нарушения микроциркуляции в опухолях, что способствует длительному снижению pH из-за задержки оттока образующейся в них молочной кислоты. Совершенно ясно, что нарушения микроциркуляции еще в большей степени усугубляют свойственную опухолям гипоксию. Тот факт, что именно в этих условиях проявляется радиомодифицирующее действие на опухоль гипергликемии, привлек в конце семидесятих годов наше внимание к радиобиологическим аспектам этого феномена.

В серии экспериментальных исследований, выполненных в течение пяти последующих лет на мышах и крысах с перевиваемыми опухолями, были получены некоторые существенные для рассматриваемой проблемы результаты. В отличие от работ ^{/7-9/}, в которых использовали состояния длительной (до 24 часов) гипергликемии, было показано ^{/10, II/}, что усилению радиационного поражения опухолей можно достигнуть и при кратковременной (1,5-2 часа) гипергликемии, создаваемой не только до, но и, что особенно интересно, после облучения. Было установлено не только избирательное усиление повреждающего действия облучения на опухоли при гипергликемии, но также вызываемое ею ослабление лучевого поражения нормальных тканей — кожных покровов ^{/10/} и костного мозга ^{/12/}, что в условиях тотального облучения приводит к увеличению выживаемости животных ^{/10-12/}. Согласно данным полярографических исследований, противолучевой эффект в этих случаях обязан уменьшению тканевого рО₂, происходящего из-за вызванного гипергликемией капилляростаза и повышения вязкости крови. Однако в опухоли нарушения

микроциркуляции выражены в значительно большей степени, что в сочетании с повышенной гликолитической активностью опухолевых клеток и обуславливает высокую степень избирательности эффекта гипергликемии. По данным С.П.Осинского /3/, в карциноме Герена крыс в условиях гипергликемии стойкое снижение рН наблюдается в течение суток, тогда как показатели рН нормальных тканей (мышц) практически не изменяются.

О важной роли нарушения микроциркуляции и связанной с этим цепочки физиологических изменений (усугубления гипоксии, усиления анаэробного гликолиза, задержки оттока лактата, снижения рН и др.) свидетельствует также возможность повышения противоопухолевого эффекта гипергликемии с помощью вазопрессорных агентов, например, мексамина /13/, или путем наложения выше места перевивки опухоли кровоостанавливающего турникета.

Эти данные позволили предположить, что одной только гипергликемии еще недостаточно для осуществления радиосенсибилизирующего или противоопухолевого действия, — для этого требуется ее комбинация с гипоксией. Согласно эффекту Пастера следует ожидать, что интенсивность гликолиза должна быть максимально выражена в гипоксических клетках опухолей, адаптированных к недостатку кислорода. Можно также предположить, что по мере прогрессии опухолей, сопровождающейся усилением их гипоксии, происходит отбор клеток, обладающих всё более мощным гликолитическим аппаратом; вследствие этого при далеко зашедшем злокачественном процессе гипергликемия может быть даже более эффективной, чем на ранних этапах канцерогенеза.

Однако, прежде чем рекомендовать применение гипергликемии в клинике, следует оценить роль каждого из факторов, влияющих на ее эффективность (нарушения микроциркуляции, гипоксии, рН и т.п.), и выявить условия их оптимального сочетания. С этой целью три года назад были начаты совместные работы во Всесоюзном научном онкологическом центре АМН СССР (Москва) и Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). Методологической основой этих работ было сочетание различных воздействий на опухолевые клетки *in vitro* и последующего определения жизнеспособности этих клеток *in vivo*, по их опухолеобразующей активности в организме мышей-реципиентов /14,15/. Были разработаны методы математического анализа результатов опытов, проводимых по такой схеме, и получены данные, позволяющие судить об основных закономерностях действия глюкозной нагрузки на опухолевые клетки при разных сопутствующих условиях, в том числе в сочетании с действием ионизирующих излучений. Результаты, полученные при проведении этих исследований, будут публиковаться в последующих сообщениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fowler J.P. 40 years of radiobiology: its impact on radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 1984, v. 29, N 2, p. 97-113.
2. Ярмоненко С.П. Универсальные подходы к управлению тканевой радиочувствительностью при лучевой терапии опухолей. *Вопросы онкологии*, 1975, т. 21, № 5, с. 3-71.
3. Ярмоненко С.П., Шапот В.С., Осинский С.П. Метаболические факторы, определяющие избирательное усиление действия ионизирующих излучений на опухоли. *Эксперим. онкология*, 1984, т. 6, № 2, с. 3-8.
4. Warburg O., Posener K., Negelein E. *Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle*. *Ridhem. Z.*, 1924, B.152, S.309-317.
5. Ardenne von M. *Selective Verstärkerung einer premaren Krebszellen-schädigung als Fundamentalprozess der Krebs-Mehrschritt-Therapie*. *Turin Lecture*, 1969.
6. Шапот В.С. Биохимические особенности опухолевого роста. М., "Медицина", 1975 г.
7. Кавецкий Р.Е., Осинский С.П., Николаев В.Г. Гипергликемия как перспективный адъювант в комплексной терапии рака. В кн.: *Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии*. Минск, "Медицина", 1977 г., с. 101-104.
8. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Жаврид Э.А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М., "Медицина", 1980.
9. Ardenne von M., Reitnauer P.G. *Selective occlusion of cancer tissue capillaries as the central mechanism of the cancer multi-step therapy*. *Jap. J. Clin. Oncology*, 1980, v.10, p. 31-48.
10. Ярмоненко С.П., Шапот В.С., Волошина Е.А. и др. Избирательное усиление противоопухолевого радиационного эффекта посредством кратковременной гипергликемии. *Медицинская радиология*, 1981, № 2, с. 45-50.
11. Yarmonenko S.P., Shapot V.S., Voloshina E.A. et al *An attempt to exploit some features of the carbohydrate metabolism of cancer cells in vivo for a directed modification of their radiosensitivity*. *Studia biophysica*, 1981, N 1, S. 13-14.
12. Дюскалийев Ж.Д., Выгодская А.Л. Количественная оценка радиомодифицирующего действия кратковременной гипергликемии на нормальные и опухолевые ткани. В кн.: *Радиомодификаторы в лучевой терапии и опухолей*. Изд. АМН СССР, Обнинск, 1982, с.89-90.

13. Дюскалиев Ж.Д., Козин С.Е. Кратковременная гипергликемия и механизмы как факторы, избирательно усиливающие действие облучения на опухоль. В кн.: "Всероссийский съезд рентгенологов и радиологов". Тез. докл. Изд. Всесоюзного научного общества рентгенологов и радиологов. М.-Обнинск, 1984, с.30.
14. Шамова Н.Л., Лазер К., Уманова Г.С., Фадеева Т.А. Проблема усиления биологического действия ионизирующих излучений. Глюкоза как средство повышения радиочувствительности клеток асцитной карциномы Эрлиха. Радиобиология, 1984, т. 24, в. 4, с. 172-175.
15. Ярмоненко С.П., Шамова Н.Л., Лазер К., Корогодин В.И. Роль гипоксии в действии глюкозной нагрузки на облученные опухолевые клетки. Радиобиология, 1985, т.25, в.2, с.196-199.

Рукопись поступила в издательский отдел
18 ноября 1985 года.

Ярмоненко С.П., Корогодин В.И.
Метаболические подходы к терапии
злокачественных опухолей

P19-85-821

Рассматриваются возможные пути дальнейшего развития радиотерапии злокачественных опухолей. Высказывается мнение, что единственным перспективным направлением здесь является разработка методов специфической сенсibilизации опухолевых клеток к повреждающим воздействиям, которые должны быть основаны на особенностях метаболизма этих клеток. Намечаются подходы к использованию присущего опухолям анаэробного гликолиза для повышения их чувствительности к различным повреждающим воздействиям, а также в качестве самостоятельного противоопухолевого средства.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1985

Перевод авторов

Yarmonenko S.P., Korogodin V.I.
Metabolic Approach to the Cancer Therapy

P19-85-821

Further possible ways of malignant tumour therapy improvement are considered. An opinion is expressed that the only perspective way is a development of the methods of tumour specific sensibilisation to damaging treatments based on metabolic peculiarities of tumour cells. Anaerobic glycolysis typical of malignant cells is suggested as a factor increasing their sensitivity to various damaging agents.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1985