

При проведении ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) используется оптимизированное распределение интенсивностей дозы, контролируемое динамическим многолепестковым коллиматором, которое подводится множественными пучками излучения и позволяет одновременно облучать прилежащие ткани различными дозами во время одного сеанса лечения. Это позволяет добиться улучшенной конформности, гомогенности изодозного распределения внутри объема мишени и уменьшить лучевую нагрузку на прилежащие нормальные структуры во время всего курса лечения [16].

В настоящее время в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова проводится научное исследование по изучению нетрадиционных режимов фракционирования дозы при проведении химиолучевой терапии больным с местнораспространенным раком головы и шеи. Объектом исследования явились 84 больных с впервые выявленным диагнозом плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны III; IVA, V стадий без отдаленных метастазов. В исследуемых группах ЛТ проводилась на линейных ускорителях: в основной группе — с применением ЛТ с модуляцией интенсивности дозы с использованием симультанного интегрированного буста, в контрольной группе — с использованием режима классического фракционирования дозы. Имобилизация пациентов осуществлялась с помощью индивидуальной термопластической маски, плотно фиксирующей голову и плечи, для более точной воспроизводимости укладки. Всем пациентам выполнялось компьютерное исследование с внутривенным введением контрастного вещества. Планирование проводилось с помощью планирующей системы Eclipse 8.1 с использованием техники скользящего окна. Лечение проводилось на линейных ускорителях с использованием энергии фотонов 6 МВ. Во всех группах больных проводилась одновременная химиотерапия по схеме: внутривенная инфузия цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й, 22-й и 43-й дни облучения. У пациентов с местнораспространенным раком органов головы и шеи без отдаленных метастазов анализ непосредственной эффективности химиолучевой терапии выявил лучший результат в основной группе: полный ответ со стороны первичной опухоли у 85, частичный ответ у 15% пациентов. Полный и частичный ответ пораженных лимфатических узлов был выявлен в 56 и 44% случаев соответственно. В группе больных, получивших лучевую терапию в режиме классического фракционирования дозы, полный ответ со стороны опухоли наблюдался у 64% пациентов, частичный ответ — у 28, стабилизация — у 4 и прогрессирование — у 4% пациентов. Полный ответ метастатических лимфатических узлов имел место у 19% пациентов, у 56 — частичный ответ, у 6 — стабилизация и у 19% — прогрессирование.

Таким образом, использование ЛТ с модуляцией интенсивности дозы с использованием симультанного интегрированного буста, позволило повысить непосредственные результаты лечения пациентов с местнораспространенным раком орофарингеальной зоны. Следует отметить, что в лечении опухолей головы и шеи наметились определенные перспективные направления, к числу которых можно отнести совершенствование методик ЛТ, разработку комплексных химиолучевых подходов к лечению.

## Литература

1. Гладиллина И.А. и др. // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 45–50.
2. Pinto L.H. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50, № 5. — P. 1161–1171.
3. Bernier J. et al. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55. — P. 111–119.

4. Saunders M.I. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 871.
5. Bourhis J. et al. // *Lancet.* — 2006. — Vol. 368. — P. 843–854.
6. Канаев С.В. // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 15–24.
7. Paccagnella A. et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 265–272.
8. Pignon J.P. et al. // *Radiother. and Oncol.* — 2009. — Vol. 92. — P. 4–14.
9. Budach W. et al. // *Cancer.* — 2006. — Vol. 6. — P. 28.
10. Staar S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1161–1171.
11. Folprecht G. et al. // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 450–456.
12. Salomon D.S. et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 1995. — Vol. 19. — P. 183–232.
13. Wilke H. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — Abstract 3549.
14. Bonner J.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 567–578.
15. Bonner J.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 1872–1873.
16. Butler E.B. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 45. — P. 21–32.

<sup>1</sup>И.И. Минайло, <sup>1</sup>Н.А. Артемова,  
<sup>1</sup>О.И. Моисеева, <sup>2</sup>Е.В. Лекторова

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск,

<sup>2</sup>УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь

## Перспективные направления в лечении высокозлокачественных глиом головного мозга.

### Антиангиогенная терапия

### The prospects of treatment for highly malignant brain gliomas. Antiangiogenic therapy

**Summary.** Treatment for malignant brain tumors is an urgent issue of modern oncology. The prognosis of these patients is unfavorable, with median survival of 9-12 months. New treatment methods capable of increasing the relapse-free period and general survival of the patients are searched for. Modern strategy of treatment of the patients with malignant gliomas is based on interdisciplinary approach including surgery, radiation and chemotherapy, symptomatic treatment. Variants of antiangiogenic therapy have been developed recently. The results of its application are equivocal and require further investigation.

**Key words:** primary malignant gliomas, chemoradiation therapy, Temozolomide, antiangiogenic therapy, Bevacizumab.

**Резюме.** Лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку є однією з актуальних проблем сучасної онкології. Прогноз для хворих залишається невтішим з медіаною виживаності 9–12 місяців. Здійснюється пошук нових методів лікування, здатних збільшити безрецидивний період і загальну виживаність хворих. Сучасна стратегія лікування хворих із злоякісними гліомами ґрунтується на міждисциплінарному підході, який включає хірургічне втручання, променеви і лікарську терапію, симптоматичне лікування. В останні десятиріччя розробляються варіанти антиангіогенної терапії. Результати її застосування неоднозначні і вимагають подальшого вивчення.

**Ключові слова:** первинні злоякісні гліоми, хіміопроменеви терапія, темозоломід, антиангіогенна терапія, бевацизумаб.

**Ключевые слова:** первичные злокачественные глиомы, химиолучевая терапия, темозоломид, антиангиогенная терапия, бевацизумаб.

Лечение больных, страдающих первичными опухолями головного мозга (ГМ), является одной из актуальных проблем современной медицины. Несмотря на успехи нейровизуализации и появление новых методик лучевой и фармакологического воздействия, выживаемость при злокачественных интракраниальных новообразованиях остается низкой [1, 2]. В конце прошлого века наметились существенные изменения в идеологии и стратегии лечения больных нейроонкологического профиля, в рамках которых на первое место выходит увеличение продолжительности жизни в сочетании с улучшением ее качества [3–5]. Изучение консервативного воздействия на первичные опухоли ГМ имеет большое значение в связи с высокой частотой нейрохирургических операций, связанных с невозможностью тотального удаления новообразования, а также относительной радио- и химиорезистентностью большинства первичных опухолей. При этом цитотоксическая терапия (как лучевая, так и химиотерапия) характеризуется низкой избирательностью противоопухолевого действия, высокой токсичностью в отношении нормальных (как правило, жизненно важных) органов и тканей, а также низкой биодоступностью опухоли для фармакологических препаратов ввиду наличия гематоэнцефалического барьера, патологической васкуляризации опухоли и перитуморозного отека. Возникающие на фоне цитотоксической терапии побочные реакции значительно лимитируют эффективность проводимого специального лечения, ухудшают качество жизни больных, а порой и представляют прямую угрозу их жизни [3, 6, 7].

Общий принцип лечения пациентов со злокачественными опухолями ГМ — комплексное воздействие, включающее хирургический компонент, лучевую и химиотерапию.

Результаты одного из первых рандомизированных исследований опубликованы в 1980 г. Было выделено четыре группы пациентов с высокозлокачественными глиомами ГМ после хирургического лечения: первая группа получала в качестве монотерапии семустин, вторая — курс конвенциональной ЛТ, третья и четвертая — комбинацию облучения с семустином и кармуцином, соответственно. Статистически значимых различий в выживаемости получено не было. По опубликованным в 1993 г. результатам мета-анализа, в котором участвовали более 3000 пациентов высокозлокачественными глиомами, было показано, что комбинированная химиолучевая терапия увеличивает однолетнюю выживаемость на 10% по сравнению с лучевым лечением [8]. В других работах исследовались различные комбинации цитостатиков с последующей лучевой терапией [3, 8]. Средняя продолжительность жизни пациентов составила 14 мес.

В 1984 г. в Великобритании был синтезирован темозоломид — первый и пока единственный химиопрепарат, специально созданный для лечения больных со злокачественными глиомами [9]. Учитывая полученные ранее данные о преимуществе комбинированной химиолучевой терапии, уже на начальных этапах исследования он применялся в дополнение к облучению. Лучевая терапия проводилась в режиме обычного фракционирования до суммарной очаговой дозы 60 Гр с применением темозоломида. Далее с интервалом 28 дней пациент получал не более 6 циклов адьювантной химиотерапии темозоломидом. Медиана продолжительности жизни при одновременной химиолучевой терапии составила 14,6 мес. по сравнению с 12,1 мес. в группе ЛТ.

Применение ЛТ совместно с темозоломидом позволило увеличить 2-летнюю выживаемость больных глиобластомами с 10,4 до 26,5%, 4-летнюю — с 3,0 до 12,1% [9, 10].

Таким образом, результаты лечения злокачественных глиом остаются неудовлетворительными, что требует поиска новых методов для лечения таких больных. Проводятся исследования по применению вакцинотерапии, первый опыт на небольшом количестве наблюдений позволяет сделать вывод о возможной значительной результативности метода [11]. В последние десятилетия разрабатываются варианты антиангиогенной терапии.

Более трех десятилетий тому назад была предложена гипотеза о том, что ингибирование ангиогенеза может быть эффективным способом лечения рака. Злокачественные глиомы (Grade III–IV) характеризуются наличием высокой пролиферативной активности и неангиогенеза с формированием сосудистых конволутов и обширных очагов некроза, и, таким образом, они представляются особенно привлекательной мишенью для этой терапевтической стратегии. Эти опухоли выделяют различные факторы ангиогенеза, один из них фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который является важной причиной увеличения сосудистой проницаемости, образования перитуморозного отека. VEGF стимулирует рост новых сосудов, тем самым способствуя прогрессированию заболевания. Антиангиогенная терапия приводит к обратному развитию сосудистой сети опухоли, позволяя нормализовать размер сосудов, их форму и проницаемость, при этом уменьшается внутриопухолевое давление, происходит улучшение оксигенации опухолевых клеток. Изменения сосудов, наблюдаемые при применении анти-VEGF терапии, способствуют повышению противоопухолевой эффективности других лекарственных препаратов.

Для создания антиангиогенных препаратов необходимо было изучить биологию опухолевого ангиогенеза и установить, воздействие на какие мишени может ингибировать этот процесс [4, 12, 13].

Под ангиогенезом понимают формирование новых кровеносных сосудов из предсуществующей васкулярной сети. В отличие от васкуляризации, сопровождающей процесс эмбриогенеза, ангиогенез (или неоваскуляризация) протекает во взрослом организме. Физиологический ангиогенез является неотъемлемой частью репаративных процессов в нормальных органах и тканях. В этом случае ангиогенез достаточно жестко контролируется, что обеспечивает полное ингибирование его в течение одной, максимум двух недель с момента инициации. В рамках такого контроля достигается баланс между проангиогенными и антиангиогенными медиаторами ангиогенеза. Нарушение такого баланса может обуславливать или сопровождать развитие различных патофизиологических процессов, среди которых особое место занимает злокачественный рост. При опухолевом процессе наблюдают нарушение баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами в сторону доминирования проангиогенных. Такой сдвиг обеспечивает постоянную индукцию процесса неоваскуляризации злокачественных новообразований [12, 14].

Результатами многочисленных исследований было показано, что прогрессивный рост опухоли существенным образом зависит от ее способности формировать васкулярную сеть. Неконтролируемое деление опухолевых клеток приводит к возникновению микроскопической сферической опухоли, называемой карциномой *in situ*. По мере роста опухолевой массы клетки внутри опухоли отдаляются от источника питательных субстратов, необходимых им для выживания и деления. Как следствие —

опухоль перестает расти, достигая стационарного объема (как правило, порядка 2–3 мм<sup>3</sup>), при котором увеличение клеточной массы компенсируется гибелью клеток из-за нехватки основных питательных веществ. Ангиогенез является критическим не только для локального роста опухоли, но также способствует инвазии и метастазированию.

Зависимость роста и прогрессии злокачественных опухолей от степени васкуляризации стала идейной основой для создания противоопухолевой антиангиогенной терапии (ПАТ), которая принципиально отличается от цитотоксического воздействия как по клеточным мишеням, так по целям, которые перед ней стоят. Центральной клеточной мишенью ПАТ является не опухолевая, а эндотелиальная клетка, как основная структурная единица васкулярной сети.

Основная цель ПАТ — не «убить» эндотелиальную клетку, а ингибировать ее пролиферацию, и/или миграцию, и/или дифференциацию. Реализация именно этих функций эндотелиоцитов приводит к формированию новых кровеносных сосудов. Одним из основных преимуществ ПАТ является высокая специфичность действия по сравнению с традиционной цитотоксической терапией. Такая специфичность в первую очередь обусловлена тем, что в отличие от нормальных тканей, в которых процессы неоваскуляризации или отсутствуют или ограничены медленно протекающими процессами репарации сосудистой системы, злокачественные новообразования являются постоянными индукторами ангиогенеза, активно протекающего внутри опухоли. С этой точки зрения опухоль выглядит в организме как «незаживающая рана» — старая концепция, которая с развитием исследований в области опухолевого ангиогенеза получила новые подтверждения. Вторым важным фактором, усиливающим специфичность противоопухолевого действия ПАТ, является ее низкая токсичность (в первую очередь цитотоксичность) в отношении нормальных тканей и органов, а также низкий риск формирования лекарственной резистентности эндотелиальных клеток. Важным преимуществом ПАТ является также перспективность этой терапии при лечении опухолей, резистентных к действию цитотоксических препаратов [5, 9, 12].

В последнее время большая роль в терапии злокачественных опухолей отводится антиангиогенным таргетным препаратам. Один из них, бевацизумаб, представляет большой интерес точки зрения его использования в химиолучевом лечении. Бевацизумаб — это моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), блокирующее образование ангиогенного сигнала. Он ингибирует связывание VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли. Очень важно, что бевацизумаб не увеличивает фракцию гипоксических клеток в опухоли. Экспрессия VEGF стимулируется гипоксией. Бевацизумаб потенцирует влияние радиации на опухоль в ксенографтах опухолей человека. Он, несомненно, повышает чувствительность опухоли к химиотерапии, усиливает ответ опухоли на радиацию. Не исключено, что одним из факторов, способствующих усилению действия бевацизумаба на опухоль при одновременном использовании с лучевой терапией, является нормализация сосудистого кровотока. Кроме того, за счет уменьшения перитуморозного отека, антиангиогенные препараты часто позволяют пациентам снизить или прекратить применение кортикостероидов, существенно улучшая качество жизни. Нарушение кровоснабжения опухоли может подавить ее последующий рост.

Сегодня препараты таргетной группы успешно применяются при лечении онкологических заболеваний при

различных локализациях опухолей. На ежегодной 43-й конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Чикаго фармацевтическая компания Рош представила самые последние результаты клинических исследований противоопухолевых препаратов, позволяющих значительно продлевать, а иногда даже спасти жизнь онкологических пациентов. В мае 2009 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение бевацизумаба для лечения глиобластомы на основании данных исследования BRAIN. Основными критериями эффективности исследования BRAIN были выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев, а также частота объективного ответа (определяемая МРТ). Дополнительными критериями эффективности были общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования заболевания, продолжительность ответа на лечение и безопасность. Результаты исследования BRAIN показали, что применение бевацизумаба приводит к стабилизации или улучшению нейрокогнитивной функции у больных глиобластомой, а также сокращению использования стероидов. Исследования немецких ученых показали, что бевацизумаб также может снижать частоту радионекроза головного мозга [4].

Однако данные по применению бевацизумаба в клинике при опухолях различных локализаций (колоректальный рак, рак грудной железы, легкого, поджелудочной железы, яичников) неоднозначны: при одних локализациях получен хороший эффект, а в ряде случаев не показано высоких результатов или при достаточно высокой клинической эффективности лечение сопровождалось выраженными осложнениями в виде перфораций желудочно-кишечного тракта [15–17]. Поэтому в настоящее время ведутся исследования эффективности и безопасности бевацизумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией.

В Республике Беларусь начаты исследования по разработке метода комбинированного лечения злокачественных глиом с послеоперационной химиолучевой терапией с использованием темозоломида на фоне бевацизумаба. По данным МРТ головного мозга, через 6 месяцев после лечения у 90,3% пациентов достигнут полный непосредственный эффект, тогда как в группе без бевацизумаба — у 82,3%. Через 1 год прогрессирование отмечено у 22,6% больных, получавших лечение с бевацизумабом, и у 58,8% — без него.

Таким образом, по данным большинства исследователей, на сегодняшний день клинические разработки по использованию химиолучевой терапии с темозоломидом и бевацизумабом в качестве послеоперационного лечения глиобластом являются одним из перспективных направлений в онкологии и требуют проведения дальнейших исследований [4, 12, 15].

## Литература

1. Maison W. // *IV съезд нейрохирургов России (Москва, 18–22 июня 2006 г.)*. — М., 2006. — С. 27–35.
2. Кобяков Г.Л. // *Там же*. — С. 36–45.
3. Fountzilias G., Karavelis A. // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 20, № 2. — P. 138–142.
4. Gonzales J., Kumar A.J., Conrad C.A. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2007. — Vol. 67, № 2. — P. 323–326.
5. Tsao M., Mehta M., Whelan T. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 63, № 1. — P. 47–55.
6. Ruben J.D., Dally M., Baily M. // *Ibid.* — 2006. — Vol. 65, № 2. — P. 499–508.
7. Lacroix M., Abi-Said D., Fournay D.R. // *J. Neurosurgery.* — 2001. — Vol. 95. — P. 190–198.
8. Cairncross J.G., Macdonald D. J. // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 2. — P. 2013–2021.
9. Stupp R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 987–996.

10. Mirimanoff R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69 (Suppl.). – S. 2.
11. Бажанов С.П. // *Саратов. научно-мед. журн.* – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 189–194.
12. Ferrara N. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 1358–1366.
13. Ferrara N., Gerber H.P., Couter J. // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 669–676.
14. DeAngelis L.M. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 114–123.
15. Жуков Н.В. // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 164–172.
16. Cannistra S.A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 257S.
17. Kretzschmar A. et al. // *Ibid.* – 2007. – Vol. 25. – P. 4072

Н.А. Мітряєва, Т.С. Бакай, Т.В. Сегеда,  
В.П. Старенький

*ДУ Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків*

## Використання хемомодифікації для направленої індукції церамідного шляху апоптозу пухлини

### The use of chemomodification for tumor apoptosis ceramide pathway induction

**Summary.** Comparative analysis of the clinical findings of pre-operative radiation therapy in patients with non-small-cell lung cancer with chemomodification (Taxotere, Etoposide, Cisplatin) and without it demonstrated the advantages of the combination therapy. Experimental investigation of chemomodifying effect of chemotherapy drugs (Taxotere, Etoposide, Cisplatin) on Guerin's carcinoma showed various mechanisms of accumulation of pro-apoptosis ceramides and their potential role in apoptosis induction and tumor regression.

**Key words:** ceramide, radiation therapy, chemomodification, apoptosis, non-small-cell lung cancer, Guerin's carcinoma.

**Резюме.** Сравнительный анализ клинических результатов предоперационной лучевой терапии больных немелкоклеточным раком легкого с химиомодификацией (таксотер, этопозид, цисплатин) и без нее, показал преимущество комбинированного лечения. Экспериментальное изучение химиомодифицирующего влияния химиопрепаратов (таксотер, этопозид, цисплатин) на опухоль Герена показало разные механизмы накопления проапоптотических керамидов и их возможную роль в индукции апоптоза и регрессии опухоли.

**Ключевые слова:** керамид, лучевая терапия, химиомодификация, апоптоз, немелкоклеточный рак легкого, опухоль Герена.

**Ключові слова:** керамід, променева терапія, хемомодифікація, апоптоз, недрібноклітинний рак легені, пухлина Герена.

Апоптична загибель пухлинних клітин є одним з механізмів дії іонізуючої радіації. Однак у багатьох випадках злоякісні пухлини відзначаються радіорезистентністю, що становить перешкоду для ефективного лікування певних онкозахворювань. Результати численних досліджень, як експериментальних, так і клінічних, стосовно пошуку засобів хемосенсибілізації пухлин переконливо свідчать, що направлена індукція апоптозу злоякісних клітин сприяє підвищенню їх радіочутливості. Відомо, що сфінголіпіди відіграють важливу роль як у проліфе-

ративних процесах, так і в апоптозі, а керамід (ЦМ), що є центральною молекулою сфінголіпідного метаболізму, виступає вторинним месенджером в індукції апоптичної відповіді. Зважаючи на те, що порушення саме в сигнальній системі керамідного шляху апоптозу можуть бути причиною радіорезистентності пухлини, не викликає сумніву актуальність досліджень у цій галузі [1–4].

Встановлено, що хемомодифікувальна дія багатьох цитостатичних препаратів, використовуваних у клінічній онкології, певною мірою пов'язана з індукцією керамідного шляху апоптозу в пухлинних клітинах. До таких хемомодифікаторів належать таксотер, этопозид, цисплатин [5, 6].

Протягом останніх років в ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України вивчають вплив поєднаної дії променевої терапії (ПТ) і зазначених хемопрепаратів на вміст і обмін проапоптотичних сфінголіпідів з метою підвищення ефективності ПТ злоякісних пухлин.

Отримані в експерименті дані продемонстрували накопичення ЦМ, підвищення радіочутливості і високий рівень апоптозу в пухлинних клітинах в умовах комбінованого впливу локального рентгенівського опромінення і хемопрепаратів — хемомодифікаторів і стали підставою для оптимізації методів хемопроменевої терапії у хворих з місцевопоширеним, первинно неоперабельним раком грудної залози (РГЗ) та хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) [7–10].

Доведено, що у хворих на РГЗ (67 осіб; II В–III В стадії) передопераційна ПТ з використанням толерантної дози таксотеру стимулювала зростання вмісту ЦМ у пухлині на 400%, порівняно з хворими, опроміненіми в тому ж самому режимі, але без таксотеру, і на 455% — відносно вмісту ЦМ в інтактній пухлині грудної залози. У сироватці крові вміст ЦМ перевищував контрольні показники на 90 і 68% відносно контролю і групи хворих, які отримували тільки опромінення. Апоптичний індекс у хворих з таксотером підвищувався більш ніж у 3 рази відносно нативної пухлини і в 2,5 разу — відносно групи з ПТ без таксотеру. Ці показники корелювали зі ступенем регресії пухлини, а також у 63% хворих, що отримали ПТ з таксотером, мала місце 100%-ва регресія регіонарних метастазів.

Таким чином, введення толерантних доз таксотеру в схему класичної неоперабельної ПТ хворих на РГЗ супроводжувалося значним збільшенням вмісту ЦМ у пухлині і сироватці крові, індукцією апоптозу пухлинних клітин та істотною редукцією пухлини (в середньому на 75–100%), що свідчить про хемосенсибілізуючий ефект таксотеру через стимуляцію апоптозу.

З огляду на те, що рак легені посідає провідне місце в загальній структурі онкозахворюваності, а поширеність процесу на момент встановлення діагнозу досить значна, основними методами лікування хворих на рак легені (РЛ) залишаються променева та хемотерапія. Приблизно 75% всіх випадків складає НДРЛ, який відзначається хемо- і радіорезистентністю. Зважаючи на цю особливість, що ускладнює його лікування, чимало сучасних досліджень присвячено з'ясуванню причин терапевтичної резистентності НДРЛ. Відомо, що цей феномен має мультифакторну природу, властиву певним клітинним шляхам сигнальної трансдукції. У зв'язку з тим, що сучасними дослідженнями доведено важливу роль біоактивних сфінголіпідів у патогенезі раку та модуляції чутливості пухлинних клітин до різних чинників, метою наших досліджень було вивчення впливу передопераційної ПТ в комбінації з хемомодифікацією різними препаратами (таксотером, цисплатином, этопозидом) на вміст проапоптотичного ліпиду — ЦМ і його попередника сфінгом'єліну в пухлинній тка-