

УДК 616-006.04:615

Нецитостатическая терапия злокачественных опухолей (попытка гипотетического рассмотрения)

П. М. Раевский

ПЕТР МИХАЙЛОВИЧ РАЕВСКИЙ — младший научный сотрудник Института проблем передачи информации РАН (ИППИ РАН). Область научных интересов: онкология.

101447 Москва ГСП-4, Большой Каретный пер., д. 19, ИППИ РАН, (095)209-46-79, E-mail titomir@iitp.ru

В статье обсуждаются некоторые подходы к терапии злокачественных опухолей без использования традиционных в онкологии цитостатических средств. Предлагаемое комплексное лечение включает: облегчение доступа лекарственных средств непосредственно к опухолевым клеткам путем применения антикоагулянтов, фибринолитиков, фермента гиалуронидазы; воздействие на мембраны клеток с целью увеличения их проницаемости и ослабления устойчивости к повреждению, что достигается включением в диету больных жиров северных рыб, а также медикаментов, применяемых в других областях медицины (некоторых психотропных, кардиологических и противоревматических средств), и, наконец, использование для лечения комбинации искусственного снижения pH раковых клеток и создание условий их кислородного голодания, что приводит к тотальному подавлению энергетического обмена и последующей гибели опухоли. При этом проводится глюкозная терапия в сочетании с блокаторами системы удаления водородных ионов из клетки, а для достижения гипоксии — метод управляемой гипотонии и механическое сдавливание сосудов опухоли там, где позволяет ее анатомическое расположение.

Лечение злокачественных новообразований в их продвинутой стадии, когда радикальная операция по тем или иным причинам невозможна, сейчас, как и многие годы до этого, остается нерешенной проблемой. Правда, в последние десятилетия предложено несколько перспективных методов, среди которых можно назвать аутопересадку костного мозга в сочетании с большими дозами цитостатиков [1], генную терапию [2, 3], электрохимиотерапию [4, 5], применение фокусированного ультразвука высоких энергий — так называемое выжигающее лечение опухолей [6, 7]. К сожалению, неотработанная или достаточно трудоемкая методика, отчасти и дорогостоящая этих видов лечения служат препятствием для внедрения их в широкую клиническую практику.

Стандартные способы лечения рака III Б и IV стадии, основанные преимущественно на применении комбинированной химио- или лучевой терапии, иногда с гипертермией, дают определенный эффект в плане ограничения местного распространения про-

цесса, уменьшения боли, улучшения «качества жизни» больных, но по большей части не изменяют неблагоприятного прогноза.

В то же время в эксперименте как *in vitro*, так и *in vivo* предложено множество подходов к терапии рака, описаны и случаи излечения животных с достаточно большой опухолью, соответствующей III—IV стадии у человека. Тем не менее, увы, попытки их использования в клинике как правило заканчиваются частичной или полной неудачей. Так, например, произошло с комбинацией лучевой терапии и препаратов-акцепторов электронов — веществ, имитирующих кислородный эффект ионизирующей радиации [8].

Разумеется, между экспериментом и клиникой «дистанция огромного размера», лежащая, очевидно, в коренном несходстве экспериментальных новообразований и раковой опухоли человека. Последняя, по существу, является органом, интимно связанным с остальными частями макроорганизма, и, кроме того, столь неоднородна по структуре и пластична в сопротивляемости внешним воздействиям, что даже комплексная терапия не позволяет уничтожить все злокачественные клетки и тем самым вызвать полную ремиссию болезни или предупредить рецидив. Все же применение цитостатиков, облучение опухоли или их разнообразные сочетания остаются пока основным направлением в лечении неоперабельного рака, несмотря на их плохую переносимость и относительно малую эффективность в части продления жизни больных, не говоря уже об излечении.

В настоящем изложении, на основе ряда экспериментальных данных, сделана попытка создать некую гипотетическую схему лечения раковой болезни без использования стандартных цитостатиков, отчасти как бы в противовес общепринятым методам, а отчасти как возможное дополнение к ним. Методы нецитостатической терапии могут, на наш взгляд, привести к определенному успеху в лечении злокачественности, открывая путь к последующей операции, а, возможно, окажут и радикальное воздействие, обеспечив полную стерилизацию организма в отношении злокачественных клеток.

Можно выделить четыре основных этапа, которые необходимы для решения этой задачи. Первое — облегчение доступа к опухолевым клеткам приме-

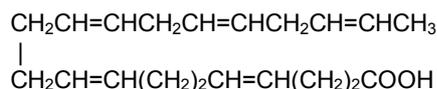
няемых лекарственных средств. Второе — воздействие на мембраны опухоли, что в конечном итоге служит той же цели — проникновению лекарств или метаболитов и изменению внутренней среды раковой клетки. Далее — создание условий для торможения роста опухоли путем блокирования ее сосудистой сети и некоторых стимуляторов инвазии, вырабатываемых как ею самой, так и окружающим клеточным инфильтратом [9—11]. Наконец, последний, главный этап нецитостатической терапии рака — глюкозо-гипоксическая «атака», предназначенная создать условия для тотальной гибели опухолевых клеток от сочетания низкого рН и кислородного голодания.

Рассмотрим последовательно перечисленные этапы, имея в виду далеко не полный, можно сказать даже ничтожно малый, по сравнению с тем, что «наработала» экспериментальная онкология, охват соответствующей литературы. Читатель, сколько-нибудь знакомый с обсуждаемой темой, простит нас за это.

Как известно, подавляющее большинство злокачественных новообразований демонстрируют прокоагулянтную активность, как связанную с классическим путем образования фибрина, так и независимую от него [12]. Характерно также, что прокоагулянтная активность метастазов выражена значительно сильнее, нежели таковая основного очага. В итоге, фибриновая «оболочка» солидных опухолей и их метастазов служит серьезным препятствием и для доступа лекарственных средств и для цитотоксических иммунных макрофагов и лимфоцитов, в частности так называемых натуральных киллеров (NK клеток). В эксперименте использование антикоагулянтов прямого и непрямого действия, соответственно гепарина и диккумарина, а также фибринолитиков давало определенный положительный эффект как в части подавления роста основного очага (в сочетании с цитостатиками), так и метастазирования [13—15]. В ряде ранних отечественных работ приведены данные и о прямом торможении опухолевого роста в эксперименте с антикоагулянтами в комбинации с аминазином, не обладающим цитостатическим действием [16, 17]. В то же время ингибитор гепарина — протамина сульфат приводил к стимуляции роста перевиваемой опухоли Браун—Пирса [18]. Таким образом, наши предложения, заимствованные из экспериментальных работ разных лет, сводятся, по существу, к разрушению внешней защиты опухоли и включают в себя применение антикоагулянтов, фибринолизина (препарат «стрептаза»), а также гиалуронидазы («лидаза»), положительно зарекомендовавшей себя при комбинированном с химиотерапией лечении деструктивных форм туберкулеза [19].

Следующий этап — собственно воздействие на мембраны опухолевой клетки с целью уменьшения их прочности, увеличения проницаемости, создания текучести элементов мембраны. Для этой цели наиболее подходящим представляется значительное увеличение доли рыбьего жира в рационе больных. Речь идет о ненасыщенных жирных кислотах (типа омега-3), составляющих большую часть жиров северных рыб, главным образом, эйкозапентаеновой кислоте (ЭПА). Последняя оказалась наиболее действенной при лечении экспериментальных опухолей в сочетании с классическими цитостатиками или без таковых [20,

21]. Эта кислота содержит 20 атомов углерода, включая группу COOH, и пять двойных связей:



Основными источниками ЭПА, как уже говорилось, являются жиры северных, преимущественно морских рыб — горбуши, дальневосточной скумбрии, трески, тихоокеанской сельди и др., а из растительных жиров — льняное масло [22]. Известно также благотворное действие этого и сходных с ним соединений в составе рыбьего жира и на иную патологию — атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, тромботические поражения и пр. (см. [22] и многие другие работы). Непосредственно терапии злокачественных опухолей посвящены экспериментальные исследования [23, 24]. Было показано [23], что при скормливание бестимусным мышам с перевитой мукоэпидермоидной карциномой человека ЭПА в дозе 50 мг на 1 г стандартного корма, что составляет приблизительно 170—180 мг в день, торможение роста опухоли достигало, по расчетам авторов, 45%. Так, при стандартной диете прирост опухолевой массы за время наблюдения составил 180%, при той же диете с добавлением предельной пальмитиновой кислоты — 280%, тогда как при сочетании с ЭПА лишь 50%. Прививаемость уменьшилась на 60% (контроль — на 100%). Обсуждая механизмы торможения роста, авторы на основании полученных данных пришли к выводу, что центральным моментом в положительном лечебном действии ЭПА является резкое уменьшение (до 10 раз против контроля) количества простагландина E₂ в ткани опухоли. Последний, как известно, (см., например, [25] и др.) подавляет активность NK клеток и других компонентов противоопухолевого иммунитета.

Аналогичные данные в отношении индуцированного и спонтанного рака молочной железы у мышей и крыс были получены в серии исследований, опубликованных в журнале Национального противоракового института США [26—28], а также в ряде работ с другими экспериментальными объектами [29].

Исследование [24] касается сравнения рыбьего жира в диете животных и кукурузного масла (содержащего преимущественно непредельную линолевою кислоту) в отношении динамики роста перевитой опухоли молочной железы человека МХ 1 на фоне лечения стандартными дозами цитостатических препаратов доксорубицина и митомицина С. Известно, что данная опухоль чувствительна к митомицину С и резистентна к доксорубицину. Скармливание соответствующих жиров начинали проводить на 10-й день после перевивки. При общем количестве суточного корма 4,8 г содержание жиров составляло 10%. К моменту оперативного удаления опухоли в группе мышей, получавших кукурузное масло (контроль), ее масса составила 1847 мг, в сочетании с доксорубицином и митомицином С — соответственно 1108 и 108 мг, тогда как при использовании в качестве одного из компонентов питания рыбьего жира масса опухоли существенно уменьшилась: в группе лечения доксорубицином до 896 мг, а митомицином С до 80 мг, причем в этом последнем случае две мыши (из 11) были излечены. Авторы указывают на еще один механизм положительного действия рыбьего жира — рез-

кое дозозависимое увеличение пероксидного окисления липидов в опухоли — порядка 10 раз при максимальных нетоксичных концентрациях ЭПА. В работах группы Н.М. Эмануэля (см. [30] и др.) показано, что ткани злокачественной опухоли содержат очень низкие концентрации продуктов пероксидного окисления липидов в сочетании с относительно высоким уровнем аскорбиновой кислоты, глутатиона и других антиоксидантов, что в свою очередь приводит к стимуляции протеинкиназы С — ключевого фермента злокачественности.

Существенное для торможения опухолевого роста действие рыбьего жира как в изолированном виде, так и при совместном применении с цитостатиками подтверждено во множестве экспериментальных исследований и клинических наблюдений (см. [31, 32] и др.).

Еще одно свойство ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире, заключается в их быстрой инкорпорации в опухоль, значительно превосходящей даже их накопление в печени. Согласно данным [23], концентрация ЭПА в мембранах опухолевых клеток увеличивается в шесть—семь раз и превосходит концентрацию арахидоновой кислоты — основного источника простагландинов E_1 и E_2 . Относительное и абсолютное содержание предельных жирных кислот, образующих своего рода мембранный каркас опухоли, при этом уменьшается.

Противораковое и антикахектическое действие ЭПА продемонстрировано *in vivo* также на экспериментальной модели опухоли толстой кишки МАС 16 у мышей. Эта опухоль, как и рак поджелудочной железы, в короткие сроки вызывает кахексию у животных. И в том, и в другом случае диета, содержащая ЭПА, подавляла и опухолевый рост, и его осложнение — кахексию [33, 34]. Было отмечено [34] удлинение жизни животных-опухоленосителей в два раза. Как выявили авторы, причина антикахектического действия ЭПА и, в меньшей степени, линоленовой кислоты — уменьшение распада белков в тканях организма. Характерно, что этот эффект подавляется витамином Е и предельными жирными кислотами. Аналогично действует и селенид натрия — известный антиоксидант.

В качестве дополнительного воздействия на морфологию мембран опухолевых клеток можно использовать и некоторые другие средства, в том числе ингибитор синтеза холестерина на стадии образования мевалоновой кислоты — ловастин (препараты «провастатин», «Мевакор»). Последний блокирует 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазу (HMG-CoA редуктаза) — ключевой фермент синтеза холестерина, играющий также важную роль и в других обменных процессах клетки. В литературе мы не встретили работ по комбинированному применению рыбьего жира и ловастина в экспериментальной терапии опухолей, хотя такое сочетание представляется рациональным, поскольку холестерин — важнейший «склеивающий» компонент мембранных структур всех, в том числе и раковых, клеток. Холестерин непосредственно синтезируется опухолью, но, главным образом, поступает в нее извне, что даже позволило некоторым авторам назвать злокачественные новообразования «ловушкой» этого метаболита [35]. Вмешательство в синтез холестерина с помощью ингибиторов HMG-CoA редуктазы оказывало некоторый тормо-

озящий эффект на рост опухоли [36, 37], особенно выраженный при сочетании с маслом из лимонных корок [38]. На модели гепатомы G_2 показано [38], что одновременно с торможением синтеза холестерина подавляется и синтез ДНК в клетках этой опухоли.

Наконец, совершенно иным способом воздействуют на клеточную мембрану некоторые широко применяемые в психиатрической и кардиологической клинике медикаменты. Речь идет о производных фенотиазина и так называемых блокаторах кальциевого входа. Первые являются ингибиторами кальмодулина, важнейшего белка — посредника запуска ионами кальция митотических стимулов, вторые действуют на более раннем этапе, препятствуя прохождению ионов кальция через «медленные» каналы этого иона. Некоторые из этих препаратов обнаружили довольно значительный синергизм в торможении опухолевого роста с известными цитостатиками. Таковы, в частности, трифлуперазин («стелазин»), потенцирующий противораковый эффект цисплатины [39], пимозид и тиоридазин, подавляющие рост рака молочной железы, устойчивого к тамоксифену [40]. Последние, впрочем, по мнению авторов, действуют скорее на внутриклеточном, нежели на мембранном уровне. Ингибиторы «кальциевого входа» — верапамил, дилтиазем («кардил»), нифедипин и амиодарон («кордарон») — препарат с невыясненным пока механизмом действия — также потенцируют в эксперименте торможение опухоли различными цитостатиками [41].

Мембранотропами, в том числе и для злокачественных клеток, являются некоторые противогрибковые антибиотики, в частности амфотерицин В, в механизме действия которого основной момент — связывание холестерина благодаря присутствию в его структуре нескольких двойных связей, что имитирует строение непредельных жирных кислот, естественным образом связанных с холестерином в составе мембран клетки. Этот антибиотик также обладает свойством потенцировать действие цитостатиков и некоторым самостоятельным противоопухолевым эффектом [42].

Нецитостатическая терапия злокачественных опухолей включает в себя еще одно важное и в последнее время интенсивно разрабатываемое направление — воздействие на сосудистую систему опухоли, так называемую антиангиогенную терапию [43]. В системе предложений, изложенных в настоящей работе, она может применяться на всех стадиях лечения, во всяком случае как до, так и после основного этапа — глюкозо-гипоксической «атаки». Здесь мы, по необходимости кратко, упомянем вещества, стимулирующие ангиогенез в опухоли и медикаменты, препятствующие этому процессу. К настоящему времени выявлено значительное число факторов, формирующих развитие сосудистой сети злокачественных опухолей, среди которых можно назвать такие разнообразные соединения, как белок эндотелин [44], полианион гепарин, вещества липидной природы — простагландины, особенно ПГЕ₁ и ПГЕ₂ [45], активатор плазминогена фермент урокиназу [46], а также кинины, в частности брадикинин [47]. Предложен и ряд средств, обладающих антиангиогенным эффектом в эксперименте *in vivo*. В частности, подобная активность обнаружена у противотрипаносомного препарата сурамина [48]. Авторам удалось синтезировать его менее

токсичный аналог, лишенный CH_3 -групп, с которыми связывают общую токсичность этого препарата, но столь же эффективный в подавлении ангиогенеза, как и исходное соединение. Декстрансульфат, гепариноподобные анионы, не обладающие стимулирующими ангиогенез свойствами самого гепарина, и хелатирующие агенты, в частности этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТУ), также проявляют выраженное антиангиогенное действие [44]. ЭДТУ, в частности, блокирует металлопротеазу, превращающую эндотелиноген, вырабатываемый раковыми клетками, в эндотелин. К хелатирующим соединениям относится и *D*-пеницилламин («купренил»), в эксперименте подавляющий васкуляризацию опухоли [49]. Выраженной антиангиогенной активностью обладают ингибитор циклооксигеназы — индометацин [50] и преднизолон. Последний, блокируя выработку интерлейкина 1β ($\text{IL}_{1\beta}$) лимфоидными клетками в составе инфильтрата, окружающего опухоль, разрывает патологическую цепочку: $\text{IL}_{1\beta} \rightarrow \text{ПГЕ}_2 \rightarrow \text{эндотелин} \rightarrow \text{ангиогенез}$ [51]. Противогрибковый препарат клотримазол — еще один медикамент, в присутствии микромолекулярных концентраций которого инактивируется эффект таких веществ, как VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и bFGF (фактор роста фибробластов), стимулирующих рост сосудов опухоли [52]. Ранее было показано [53], что клотримазол тормозит опухолевый рост путем воздействия на сосудистую сеть новообразования, а также предотвращая накопление ионов кальция внутри раковых клеток и, таким образом, блокируя митотическую стимуляцию, вызываемую этим ионом. Имеются данные и по антиангиогенной активности ряда других нецитостатических медикаментов — антибиотиков тетрациклинового ряда, каптогена, спиронолактона («верошпирон») [54, 55]. В итоге, применение всех перечисленных средств, тормозящих васкуляризацию опухоли, может, на наш взгляд, усилить эффект управляемой гипотонии (см. ниже) и тем самым достигнуть основной цели — создания условий кислородного голодания всей массы опухоли.

Глюкозо-гипоксическая «атака», осуществляемая с помощью внутривенного введения массивных доз глюкозы и применение метода искусственной гипотонии — завершающий этап нецитостатической терапии злокачественности. В свое время В.С. Шапот [56], а до него и другие авторы наблюдали в эксперименте, что введение животным больших доз глюкозы тормозит рост опухоли. Предполагаемый механизм действия глюкозы — закисление раковых клеток от избытка молочной кислоты (следствие интенсификации гликолиза, конечным продуктом которого является этот метаболит) и блокада ключевого фермента гликолиза — фосфофруктокиназы, не функционирующей при снижении pH. Дело в том, однако, что хотя молочная кислота вырабатывается внутриклеточно, нормальные значения pH очень быстро восстанавливаются в раковых клетках благодаря эффективной работе так называемой Na^+/H^+ -помпы (Na^+/H^+ -антипорта) — переносчика водородных ионов во внеклеточное пространство. Таким образом, как показывает эксперимент, pH внутри злокачественных клеток остается нормальным при введении глюкозы, тогда как значение этого показателя во внеклеточной жидкости действительно уменьшается [57]. Мы предлагаем дополнительно к инъекциям глюкозы использовать блокаторы Na^+/H^+ -

антипорта, довольно широко известные мочегонные — амилорид или триамтерен («триампур»). Первый из них помимо своего основного действия на Na^+/H^+ -антипорт обладает ингибирующим эффектом в отношении активаторов урокиназы плазминогена, в значительной степени обуславливающих инвазивные свойства опухоли [58]. Эта его дополнительная особенность также может сыграть роль в торможении опухолевого роста. В случае триампура обнаружен в эксперименте умеренно выраженный противоопухолевый эффект [59], связанный, как показали авторы, с блокадой перехода клеток от фазы G к фазе S митотического цикла. Так или иначе, но мы предполагаем, что каждый из этих медикаментов существенно увеличивает именно внутриклеточное закисление раковых клеток, лишив их тем самым основного энергетического источника, т.е. гликолиза. В качестве дополнительной терапии, направленной на увеличение потребления опухолью глюкозы, можно использовать кратковременное включение в диету аминокислоты аргинина, стимулирующего метаболизм опухоли [60] уже непосредственно перед глюкозо-гипоксической «атакой». Конкретную схему самой глюкозной терапии, применение блокаторов Na^+/H^+ -антипорта и другие перечисленные выше аспекты лечения еще предстоит детализировать, имея в виду совместимость медикаментов. Однако мы полагаем, что это не составит больших трудностей, тем более, что один из основных этапов предложенной схемы — глюкозная терапия — достаточно полно освещен в работах по применению гипергликемии в рамках комплексного термического и лучевого лечения злокачественных опухолей (см. [61, 62] и др.).

Заключительный компонент нецитостатической терапии рака, предположительно полностью блокирующий энергетический обмен в опухоли, — воздействие на ее кровообращение с целью по возможности полного перерыва кровотока и тем самым дополнение гипоксией внутриклеточного закисления, что приводит (даже при не слишком низком pH 6,0) к тотальной гибели раковых клеток в течение нескольких часов [63]. Цитированная работа выполнена, правда, на модели культуры раковых клеток, однако условия *in vitro*, созданные авторами, можно с помощью предлагаемого в настоящем изложении подхода воспроизвести и *in vivo*. Этой цели отвечает искусственная или, как ее иначе называют, управляемая гипотония. Метод управляемой гипотонии относительно давно применяется в хирургической практике, особенно при операциях на обильно кровотокающих органах — печени, головном мозге, а также в сердечно-сосудистой хирургии (см. [64, 65] и др.). Как указывают авторы, снижение систолического артериального давления до 70—80 мм рт.ст. в сочетании с незначительным изменением позы больного на операционном столе приводит к практически «сухому» операционному полю. В качестве препаратов для управляемой гипотонии используют нитроглицерин, нитропруссид натрия, ганглиоблокаторы короткого действия, в частности арфонад. В экспериментальной работе [66] было показано, что гидралазин (отечественный препарат «апрессин») в дозе 10 мг/кг вызывал почти полное прекращение кровотока в опухоли, в то время как кожный кровоток практически не изменялся, а в некоторых случаях даже увеличивался. Таким обра-

зом, для блокады кровообращения в опухоли, как уже говорилось, — заключительного этапа предложенной схемы лечения — можно применить довольно широкий спектр антигипертензивных препаратов, заимствованных из практики сердечно-сосудистой терапии и хирургии.

Другая особенность ткани опухоли в состоянии кислородного голодания (гипоксии) заключается в повышенной чувствительности к электроноакцепторным соединениям, или, как их чаще называют в зарубежной литературе, биоредуктивным агентам. Таковы, в частности, производные имидазола — метронидазол, мизонидазол, препарат RSU 1069 и др. Предварительное введение мышам RSU 1069, а затем пережатие основания опухоли специальной скобой дозависимо тормозило ее рост после снятия скобы [67]. Между тем само по себе сдавление сосудов опухоли даже при двухчасовой экспозиции не влияло на принятый авторами показатель — время учетверения опухолевой массы. В то же время на фоне препарата RSU 1069 показатель времени учетверения увеличился в восемь раз (при пережатии сосудов на 1 ч), а часть животных была излечена. Таким образом, дополнением к управляемой гипотонии как способу индукции кислородного голодания опухоли (на фоне низкого рН) может быть предварительное введение биоредуктивных агентов в сочетании с механическим давлением на опухолевый очаг. Последнее, разумеется, осуществимо в доступных местах локализации опухоли, например, при поверхностно расположенных новообразованиях, раке молочной железы и некоторых опухолях внутренних органов, анатомически не защищенных костной тканью. Известно, в частности, излечение большого с массивной опухолью мочевого пузыря путем накачки в него физиологического раствора до давления, несколько превышавшего систолическое артериальное давление [68].

Подводя итог предложенной схеме терапии злокачественных опухолей без применения цитостатиков, следует хотя бы ориентировочно определить последовательность лечебных мероприятий. Включение рыбьего жира в рацион питания больных вместе с назначением ингибиторов синтеза холестерина, а также метронидазола с целью насыщения им опухолевых клеток, повышающего его последующий лечебный эффект [69], очевидно, составит начальный этап — за две—три недели до основного вмешательства — глюкозогипоксической «атаки». Антиангиогенная терапия, которая в разнообразных сочетаниях может включать в себя клотримазол, *D*-пеницилламин, продектин (блокатор брадикинина), а также индометацин [70] может быть начата за одну неделю до упомянутого основного этапа лечения и продолжаться после него. Непосредственно перед ним (за два—три дня) показаны антикоагулянты, аргинин (см. выше) и мочегонные. Последние снижают давление в межклеточном пространстве опухоли, тем самым улучшая ее капиллярное кровообращение, обычно дефектное в участках, удаленных от более крупных сосудов [71]. Далее проводится главный этап терапии — глюкозогипоксическая «атака». Принципы и обоснование ее были изложены выше, но здесь мы кратко повторим и, по возможности, детализируем их. Это, во-первых, введение несколько превышающего изотонический (5%) уровень раствора глюкозы, ориентировочно 15%,

с тем, чтоб не увеличить вязкость крови и не создать преждевременную (до сеанса управляемой гипотонии) гипоксию в опухоли. Одновременно дается амилорид, блокирующий Na^+/H^+ -антипорт в раковых клетках, что усугубит их закисление от инъекции глюкозы. Уровень гипергликемии можно поддерживать в пределах 300 мг/% в течение нескольких часов. Помимо этой терапии, так сказать, прямого действия, можно ожидать, что закислению опухоли будут способствовать и вышеописанные предварительные мероприятия. Наконец, гипоксическая «атака» в форме управляемой гипотонии довершит по механизму сочетания низкого рН и гипоксии поражающее действие на опухоль всей лечебной процедуры.

Гипергликемия и управляемая гипотония не совмещены по времени, что может представлять неудобство для больного, однако по крайней мере первую из них (гипергликемию) можно существенно сократить [61], тогда как вторая (гипотония) должна продолжаться не более двух часов [64] во избежание осложнений со стороны почек (олигурия) при уровне систолического артериального давления 70—80 мм рт.ст., что вполне приемлемо для обычных больничных или даже амбулаторных условий.

При массивных опухолях более рациональными представляются повторные процедуры с целью избежать одномоментной гибели значительной части опухоли и последующей интоксикации, аналогичной таковой при «синдроме длительного раздавливания». Возможно, впрочем, проведение профилактических мероприятий в виде детоксикационной, антиферментной терапии и т.п. по общепринятым стандартам.

В заключение следует подчеркнуть, что изложенная выше гипотетическая схема терапии опухолей без использования цитостатиков отнюдь не является самоцелью. Однако мы сочли необходимым представить ее в качестве основной канвы, открытой для дополнительного лечения как традиционными методами онкологии, так и многими другими, предложенными для лечения рака, в том числе и так называемыми народными средствами (см., например, [72]).

Следует отметить, что все сказанное нельзя рассматривать как руководство к самостоятельным действиям пациентов. Несмотря на нашу убежденность в отсутствии токсических последствий сочетанного применения указанных в статье лекарственных средств, не отпадает необходимость подтверждения этого обстоятельства проведением обычных для таких случаев токсикологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antman K e. a. *Canc. Treatm. Rep.*, 1987, v. 71, № 2, p. 119.
2. Cooper M. *Semin. Oncol.*, 1996, v. 23, № 2, p. 172.
3. Roth J., Cristiano R. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, v. 89, № 1, p. 21.
4. Domenge L. e. a. *Cancer*, 1996, v. 77, № 4, p. 956.
5. Rudolf Z. e. a. *Radiol. Oncol.*, 1995, v. 29, № 2, p. 229.
6. Prat F. e. a. *Gut*, 1994, v. 35, № 3, p. 395.

7. Beerlage H. e. a. Prostate, 1999, v. 39, № 1, p. 41.
8. Dishe S. In: Biological Basis of Radiotherapy. Phil., 1983, p. 225.
9. Hart J. e. a. Biochim. Biophys. Acta., 1989, v. 989, p. 6510.
10. Zelter B. New Engl. J. Med., 1990, v. 322, № 9, p. 605.
11. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медгиз, 1995, 152 с.
12. Donati M. e. a. Cancer Res., 1986, v. 46, № 11, p. 6471.
13. Rockwell S. e. a. Anticoag. Res., 1989, v. 9, № 6, p. 817.
14. Gorelic E. Cancer Res., 1987, v. 47, № 3, p. 809.
15. Бокарев И.И., Рытиков М.И. Казанск. мед. ж., 1987, № 5, с. 376.
16. Кудряшов Б.А. и др. Вопросы мед. химии, 1969, т. 15, № 4, с. 356.
17. Кудряшов Б.А. и др. Вопросы онкологии, 1977, т. 23, № 12, с. 77.
18. Бапицкий К.П., Сопощинская Е.Б. Врачебное дело, 1964, № 12, с. 129.
19. Булгаков В.В. В кн.: Патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания. Новосибирск, 1989, 77 с.
20. Varonso G. e. a. Med. Hypothesis, 1998, v. 50, № 2, p. 175.
21. Rose D. e. a. J. Natl. Cancer Inst., 1995, v. 87, № 3, p. 587.
22. Жиры в диетотерапии гиперлипидемий и гипертонии. М.: ВНИИМИ, 1998.
23. De Bravo M. e. a. Lipids, 1991, v. 26, № 11, p. 866.
24. Borgeton Ch. e. a. Ibid., 1989, v. 24, № 4, p. 290.
25. Qiao T. e. a. Bichim. Biophys. Acta, 1995, v. 1258, p. 215.
26. Karmali R. e. a. J. Natl. Cancer Inst., 1984, v. 73, № 3, p. 457.
27. Jurkowski J., Cawe W. Ibid., 1985, v. 74, № 8, p. 1145.
28. Gabor H., Abraham S. Ibid., 1986, v. 76, № 9, p. 1223.
29. Elatter T., Lin H. Prostagl. Leicotr. a. Essent. Fatty Acids (PLa.EFR), 1989, v. 38, № 2, p. 119.
30. Бурлакова Е.Б. и др. Биохимия, 1994, т. 59, № 2, с. 193.
31. Appel M. e. a. Carcinogenesis, 1994, v. 15, № 10, p. 2107.
32. Istfan N. e. a. Adv. Exp. Med. Biol., 1995, v. 375, p. 148.
33. Fatconer J. e. a. Brit. J. Cancer, 1994, v. 69, № 6, p. 826.
34. Beck S. e. a. Cancer Res., 1991, v. 51, № 22, p. 6089.
35. Дильман В.М. Вопросы онкологии, 1980, т. 26, № 6, с. 34.
36. Maltese W. e. a. J. Clin. Invest., 1985, v. 76, № 7, p. 1748.
37. Hancock J. e. a. Cell, 1989, v. 57, p. 1167.
38. Kawata S. e. a. Brit. J. Cancer, 1994, v. 69, № 7, p. 1015.
39. Hait W. e. a. Cancer Res., 1990, v. 50, № 4, p. 1165.
40. Frankfurt O. e. a. Cancer Lett., 1995, v. 97, № 2, p. 149.
41. Chauffert B. e. a. Cancer Res., 1986, v. 46, № 3, p. 825.
42. Mirabelli Ch. e. a. Ibid., 1980, v. 40, № 11, p. 4173.
43. Brown J., Giaccia A. Ibid., 1998, v. 58, p. 1408.
44. Patel K., Schrey M. Brit. J. Cancer, 1995, v. 71, № 3, p. 442.
45. Dempke W. e. a. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 2001, v. 127, № 5, p. 411.
46. Folkman J., Klagsburn M. Science, 1987, v. 235, p. 442.
47. Harris A. e. a. Breast Canc. Res. Treatm., 1996, v. 38, № 1, p. 97.
48. Pesenti E. e. a. Brit. J. Cancer, 1992, v. 66, № 2, p. 367.
49. Matsubara T. e. a. J. Clin. Invest., 1989, v. 83, № 1, p. 158.
50. Schiff S. e. a. Exp. Cell. Res., 1996, v. 222, p. 179.
51. Scherey M., Patel K. Brit. J. Cancer, 1995, v. 72, № 6, p. 1412.
52. Takahashi H. e. a. Jpn. J. Cancer Res., 1998, v. 89, № 4, p. 445.
53. Benzaquen L. e. a. Nat. Med., 1995, v. 1, p. 534.
54. Volpert O. e. a. J. Clin. Invest., 1996, v. 98, p. 671.
55. Klauber N. e. a. Circulation, 1996, v. 94, № 7, p. 2566.
56. Шапом В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медгиз, 1975.
57. Newill K. e. a. Brit. J. Cancer, 1992, v. 62, № 2, p. 311.
58. Ray R. Tumor Biology, 1998, v. 10, № 1, p. 60.
59. Колосов Е.В. и др. Цитология, 1990, № 3, с. 245.
60. Brittenden J. e. a. Brit. J. Cancer, 1994, v. 69, № 4, p. 918.
61. Жаверид Э.А. и др. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Киев: Здоров'я, 1986.
62. Ярмоненко С.П. и др. Клиническая радиобиология, М.: Медгиз, 1992.
63. Rotin D. e. a. Cancer Res., 1982, v. 42, № 5, p. 1505.
64. Осипов В.П. Искусственная гипотония. М.: Медгиз, 1967.
65. Гудушаури О.Н. и др. Анестезиология, реаниматология. 1985, № 1, с. 20.
66. Kalmus J. e. a. Cancer Res., 1990, v. 50, № 1, p. 15.
67. Bremer J. e. a. Brit. J. Cancer, 1990, v. 61, № 3, p. 717.
68. Sabha M. e. a. Scand. J. Urol. a. Nephrol., 1986, v. 20, № 3, p. 313.
69. Rauth A. e. a. Cancer Metast. Rev., 1993, v. 12, № 2, p. 153.
70. Thun J. e. a. New Engl. J. Med., 1991, v. 325, p. 1593.
71. Jain R. Cancer Res., 1988, v. 48, p. 2641.
72. Бапицкий К.П., Воронцова А.Л. Лекарственные растения и рак. Киев: Здоров'я, 1982.