

А.А. Антушевич<sup>1,2</sup>, В.Г. Антонов<sup>2</sup>, А.Н. Гребенюк<sup>2</sup>,  
А.Е. Антушевич<sup>2</sup>, Т.В. Ладанова<sup>3</sup>, Е.Б. Бурова<sup>4</sup>

## Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Клиническая больница № 8, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

**Резюме.** Изучена эффективность пептидного иммуномодулятора – глутоксима в качестве средства сопровождения радикальной лучевой терапии первичного местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки у 24 больных. Установлено, что применение глутоксима по 180 мг в неделю (6–7 нед.) способствовало значительному (в среднем на 50–70%) улучшению непосредственных результатов лучевой терапии при сохранении высокого качества жизни. У больных, применявших глутоксим практически не развивались тяжелые лучевые мукозиты III степени. Активация глутоксимом рецептора эпидермального фактора роста, зависимых от него сигнал-передающих белков (ERK 1, 2; STAT3) предопределили повышение устойчивости нормоцитов к лучевому воздействию, что способствовало позитивному результату радиотерапии в целом. Выявлено, что для профилактики и лечения лучевых оральных мукозитов целесообразно использовать глутоксим в качестве средства сопровождения радикальной лучевой терапии местнораспространенного рака орофарингеальной области.

**Ключевые слова:** рак слизистой оболочки ротоглотки, лучевая терапия, глутоксим, рецептор эпидермального фактора роста, иммуномодулятор, лучевые мукозиты.

**Введение.** В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли области головы и шеи составляют около 20%. Ежегодно в России регистрируется более 80 тысяч больных с данной патологией. Из них около 6% занимают опухоли орофарингеальной области, полости рта и глотки. Отличительными особенностями новообразований органов полости рта и ротоглотки является быстрый темп роста, раннее лимфогенное и гематогенное метастазирование, резистентность к различным видам лечения, высокая смертность, достигающая 60–70%.

Основным лечебным подходом в противоопухолевой терапии злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки в большинстве случаев (около 80%) считается лучевая терапия по радикальной программе [5]. Радиорезистентность злокачественных опухолей определяет необходимость применения высоких суммарных доз облучения. Вместе с тем, толерантность слизистых барьеров 2 раза ниже толерантности кожи и составляет в среднем 30 Гр [17]. Поэтому на фоне лучевого лечения часто развиваются повреждения эпителия слизистых оболочек – радиомукозиты различной степени тяжести, которые являются частой причиной прерывания в курсе лучевой терапии.

Из-за вынужденного прерывания лучевого лечения происходит репопуляция опухолевых клеток, формирование радиорезистентности опухоли и, следовательно,

снижается ожидаемый эффект лечения. Профилактика или снижение выраженности побочных реакций лучевой терапии достигается применением различных медикаментозных средств, среди которых, по мнению ряда авторов [1, 6], наиболее эффективными являются препараты иммуноориентированной терапии и стимуляторы гемопоэза. К таким средствам, прежде всего, относят глутоксим – низкомолекулярный пептид, обладающий гемо- и иммуностимулирующими свойствами. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в последние годы, показали его достаточную эффективность в качестве средства сопровождения химиотерапии онкологических больных [9].

**Цель исследования.** Изучение патогенетических основ эффективности глутоксима в качестве средства сопровождения лучевой терапии местнораспространенного рака ротоглотки.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области (ОФО) III–IV стадии в возрасте от 30 до 80 лет. Большинство пациентов были мужчины (n=38 человек), в возрасте 54,0±11,6 лет. Все больные были разделены на две группы:

– I группа (основная) включала 24 больных, которые на фоне проведения радикального курса лучевой терапии получали глутоксим в дозе 180 мг в неделю в течение 6–7 недель;

– II группа (контрольная) состояла из 26 пациентов, которым проводили курс лучевой терапии по радикальной методике без глутоксима.

Морфологическая характеристика опухолей в группах была сходная: плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки. Абсолютному большинству больных была установлена стадия заболевания T3N0M0, T3NxM0 либо T3–4 N1M0. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены в I группе у 16 (66,7 %) больных, во II группе – у 15 (62,5%) больных. Больные раком ротоглотки и гортани были представлены в каждой группе в равном соотношении.

Лучевую терапию проводили по общепринятым методикам, изложенным в соответствующих рекомендациях и стандартных протоколах. Больные получали дистанционную гамма-терапию в статическом режиме на аппарате «РОКУС-АМ». Разовая очаговая доза (РОД) облучения равнялась 2 Гр, а суммарная очаговая доза (СОД) составляла 60–66 Гр.

Лучевая топометрия и клиническая дозиметрия не отличались от общепринятых методик. Кроме того, в зависимости от топографии метастазов опухолей в лимфатические узлы проводили радикальный курс дистанционной гамма-терапии с 2 боковых полей (8–10×8–10 см) под углом 90–100° с расстояния 75–85 см, РОД=2 Гр, СОД=64–68 Гр в течение 2–3 месяцев, в том числе СОД на лимфатические узлы 30–48 Гр.

Пациенты I группы на 1, 3 и 5 сутки каждой недели (понедельник, среда, пятница) на протяжении всего периода лучевой терапии получали глутоксим (по 60 мг подкожно). Глутоксим вводили через 30–60 мин после сеанса облучения.

Эффективность глутоксима в качестве средства сопровождения лучевой терапии оценивали по следующим показателям: непосредственным результатам лечения, качеству жизни пациентов (индекс Карновского), частоте возникновения ранних лучевых реакций в виде орального мукозита и гемодепрессии. Выраженность лучевых стоматитов оценивали по показателям субъективных жалоб и состоянию слизистой полости рта.

Для выяснения возможных механизмов фармакологической активности глутоксима была изучена динамика уровня эпидермального фактора роста и интерлейкина-1 $\beta$  в крови больных в период проводимой лучевой терапии. Содержание эпидермального фактора роста и интерлейкина-1 $\beta$  в крови онкологических больных определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ELISA) фирмы «Endogen» (Соединенные Штаты Академии) по прилагаемым к наборам описаниям процедуры. Концентрацию цитокинов рассчитывали в пг/мл по калибровочным кривым.

Кроме того, при изучении состояния поверхностно клеточных рецепторов эпидермального фактора роста (ЭФР) применялась модель *in vitro* с использованием специализированной клеточной культуры A431. Клетки линии эпидермоидной карциномы человека A431 имеют экстраординарно высокий уровень экспрессии рецептора ЭФР, что позволяет с высокой степенью достоверности интерпретировать получаемые ре-

зультаты по статусу активации рецептора ЭФР и ЭФР-зависимых сигнальных систем.

Приготовление клеточных лизатов, электрофоретическое разделение, электроперенос, иммуноокрашивание белков и удаление с мембраны связавшихся антител проводили по методике Е.Б. Буровой с соавт. [2].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета Microsoft Excel 97. При этом проводили расчет значений среднего арифметического ( $\bar{X}$ ), среднего квадратического отклонения ( $\delta$ ), среднеквадратической (стандартной) ошибки среднего арифметического ( $m$ ), доверительного интервала истинного среднего ( $I_x$ ) в исследуемой выборке с вероятностью 95 % ( $p=0,05$ ). Достоверность различий между полученными показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что применение глутоксима способствует значительному повышению эффективности радиотерапии рака ротоглотки. Так, процент положительных ответов на лучевое лечение по показателю полной и частичной ремиссии у больных основной группы (табл. 1), был на 20% выше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе (83,4 и 61,5% соответственно). При этом полная ремиссия опухолевого процесса у больных основной группы выявлена в 67% случаев, в то время как в контрольной подобный эффект установлен лишь у 35% пациентов ( $p < 0,05$ ). Прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 1 (4,1%) больного из основной группы, а у получавших только лучевую терапию – у 3 пациентов (11,5%).

Выявлено, что применение глутоксима способствовало восстановлению качества жизни больных, получавших лучевую терапию. При суммарной очаговой дозе облучения в опухоли 20 Гр величина индекса Карновского у больных основной группы возрасла до 70 баллов (при уровне данного показателя в контрольной группе 50–60 баллов). К концу лучевой терапии и достижении СОД в опухоли 60 Гр, глутоксим также способствовал восстановлению качества жизни онкологических больных. При этом индекс Карновского в 1-й группе возрос до 90 баллов (у больных контрольной группы – до 60 баллов).

Основными причинами ухудшения качества жизни обследованных пациентов являлись осложнения лучевой терапии: постлучевая интоксикация продуктами распада опухоли, лучевые оральные мукозиты и гемодепрессия.

Сравнительный анализ частоты развития и степени тяжести оральных мукозитов у больных исследуемых лечебных групп представлен в таблицах 2 и 3. Так, осложнения лучевой терапии выявлены у 21 (80%) больного контрольной группы и у 5 (20%) пациентов основной группы. Предметом анализа явились частота субъективных и объективных проявлений радиоэпителиита, а также дозовые пороги их возникновения.

К числу наиболее ранних субъективных симптомов, возникающих уже после облучения ОФО в суммарной дозе 20 Гр, относились: першение в горле, сухость во рту, боль при глотании и повышенная нервная

Таблица 1

**Влияние глутоксима на частоту различных видов непосредственных результатов радиотерапии рака ротоглотки**

Группа	Непосредственный результат							
	полная ремиссия		частичная ремиссия		стабилизация		прогрессирование	
	абс. число	%±m	абс. число	%±m	абс. число	%±m	абс. число	%±m
1-я	16	66,7±5,23*	4	16,7±4,26	3	12,5±3,28	1	4,1±0,56
2-я	9	34,6±6,86	7	26,9±5,23	7	26,9±6,34	3	11,5±1,98

**Примечание:** \* – различия по сравнению с контрольной группой, p<0,05.

возбудимость. К моменту завершения курса лучевой терапии (суммарная доза 60 Гр) такие симптомы как першение в горле, изменения вкуса и консистенции слюны, сухость во рту и боль при глотании, отмечались у 80–90% пациентов (см. табл. 2)

Таким образом, применение глутоксима способствовало значительному (в 2–3 раза по сравнению с контрольной группой) снижению выраженности субъективных проявлений орофарингеального синдрома. Это проявлялось в отношении таких жалоб, как боль при глотании, изменение вкуса и повышенная нервная возбудимость.

Наиболее ранними проявлениями радиомукозита являлись гиперемия и отек слизистой оболочки после облучения в дозе 20 Гр у 60–70% пациентов контрольной группы (см. табл. 3). Остальные симптомы отмечались, как правило, после облучения ОФО в дозах 40–60 Гр. Чаще всего (в 70–100 % случаев) наблюдалось продолжение развития отека слизистой оболочки, эрозий единичных мелкоочаговых, реже – сливных крупноочаговых, кровоточивость десен. Явления очагового или сливного эпителиита, появление эрозий и язв выявлены у 40–50% больных.

Таблица 2

**Влияние глутоксима на частоту жалоб при лучевой терапии больных раком орофарингеальной области**

Жалобы	Группа	Частота жалоб в % при дозе облучения, Гр		
		20	40	60
Першение в горле	контрольная	83±8	92±12	100±11
	основная	65±3	65±3	75±3
Густая слюна	контрольная	23±4	84±5	92±5
	основная	0	33±3*	30±2*
Сухость во рту	контрольная	46±5	65±5	77±5
	основная	17±2*	30±*	38±4*
Боль при глотании	контрольная	27±2	69±2	81±4
	основная	0	24±1*	8±1*
Общая слабость	контрольная	23±4	62±5	79±5
	основная	0	17±2	13±2
Головная боль	контрольная	12±3	35±5	46±5
	основная	0	0	12±2*
Повышенная нервная возбудимость	контрольная	50±5	81±4	88±4
	основная	0*	17±3*	0*
Изменения вкуса	контрольная	12±2	38±5	85±4
	основная	0	23±4*	23±4*

**Примечание:** \* – различия по сравнению с контрольной группой, p<0,05.

## Влияние глутоксима на частоту местных проявлений радиоэпителиита при лучевой терапии больных раком орофарингеальной области

Симптом	Группа	Частота местных проявлений в % при дозе облучения, Гр		
		20	40	60
Гиперемия слизистой	контрольная	65±8	92±7	100±4
	основная	12±3	27±6*	38±4*
Ксеростомия	контрольная	12±3	38±4	65±5
	основная	0	12±3*	12±3*
Отек	контрольная	54±4	77±5	100±4
	основная	0	38±4*	38±4*
Кровоточивость десен	контрольная	8±2	46±5	76±5
	основная	0	8±2*	25±3*
Очаговый эпителиит	контрольная	8±3	24±5	69±4
	основная	0	8±2*	8±2*
Сливной эпителиит	контрольная	0	12±3	69±4
	основная	0	0*	0*
Эрозии	контрольная	0	65±3	76±4
	основная	0	0	0*
Язвы	контрольная	0	46±3	65±3
	основная	0	0*	0*
Некрозы	контрольная	0	4±1	8±2
	основная	0	0	0

Примечание: \* – различия по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

У больных основной группы существенно снижались частота появления кровоточивости десен, эрозий и язв слизистой оболочки полости рта. Так, геморрагические проявления лучевого стоматита наблюдались в 3–4 раза реже, чем в контрольной группе. При этом эрозии, язвы, некрозы и сливной эпителиит не возникли ни у одного из леченных глутоксимом пациентов. Таким образом, применение глутоксима при лучевой терапии больных раком ОФО способствовало существенному снижению выраженности как субъективных, так и объективных симптомов лучевого орального мукозита.

Заметим, что всем больным основной группы курс лучевой терапии проведен в полном объеме. Что же касается контрольной группы, то у 50% больных развивались лучевые стоматиты 3–4 степени, которые потребовали прерывания лучевой терапии. У этих пациентов перерывы в проведении сеанса лучевой терапии составляли в среднем  $10,5 \pm 1,2$  суток.

Согласно существующим в настоящее время представлениям целостность слизистой полости рта при воздействии механических, химических и физических (лучевых) раздражителей, во многом, определяется

состоянием систем пролиферации и дифференцировки клеток эпителия. К определяющим в первую очередь следует отнести ростовые факторы, такие как ЭФР и интерлейкины [7].

Облучение больных контрольной группы сопровождалось дозозависимым увеличением в крови содержания ЭФР и интерлейкин-1 $\beta$ . Так, в плазме крови больных, облученных в дозе 40–60 Гр, содержание ЭФР увеличивалось по сравнению с уровнем исходных величин в среднем в 2–3 раза, а значения показателя интерлейкина-1 $\beta$  более, чем на 80 % (табл. 4). В целом, в крови больных основной группы уровень изучаемых цитокинов увеличивался в меньшей степени по сравнению контролем. Такого рода сдвиги могут быть обусловлены двумя причинами: избыточным синтезом цитокинов de novo или нарушением их рецепции.

В исследованиях in vitro на клеточной культуре A431 установлено, что глутоксим, вносимый в инкубационную среду вызывает стимуляцию рецептора ЭФР в течение 8 ч наблюдения (табл. 5). Характер активации рецептора выражался в небольшом повышении (в среднем в 3 раза) уровня фосфорилирования

в течение первых 5 мин (первая волна), снижении до контрольного значения к 10 мин, с последующим возрастанием активации через 30 мин (вторая волна), сильном увеличении через 1 ч, которое, несколько снижаясь через 4 ч, достигает максимума через 8 ч.

Особый интерес представляют данные по изучению влияния глутоксида на состояние внутриклеточных сигнал-передающих систем, в частности, на активность MAP-киназ pERK 1, 2, которые, по мнению ряда авторов, играют одну из ключевых ролей в процессах клеточной пролиферации [8, 11, 12].

Показано, что динамика активации экстраклеточно регулируемых киназ 1, 2 (pERK 1, 2) в клетках A431 при действии глутоксида носила волнообразный характер и была аналогична изменению выраженности процессов фосфорилирования рецепторов ЭФР. Следовательно, глутоксид оказывает стимулирующее влияние на рецептор ЭФР, что приводит к активации процессов фосфорилирования сигнал передающих белков, в частности MAP-киназ pERK 1.

Можно предположить, что возможный механизм действия глутоксида по профилактике и лечению изучаемых осложнений лучевой терапии рака ОФО следующий. Окисленный глутатион, входящий в структуру глутоксида, по отношению к рецепторам, функционально активная конформация которых требует дисульфидной сшивки в структуре молекулы, выступает как парциальный агонист, активирующий рецептор [18, 16]. В работах G. Filomeni [13, 14, 15] и Буровой и соавт. [3] доказана способность окисленного глутатиона и препарата глутоксид оказывать рецептор опосредованное влияние на различные клетки.

Применение глутоксида способствует восстановлению чувствительности рецепторов к регуляторным пептидам, в частности, к ЭФР и колониестимулирующим факторам. Подтверждением тому служат полученные нами данные об активации процессов фосфорилирования рецепторов ЭФР. Включение каскада биохимических реакций по активации сигнал-передающих белков, таких как MAP-киназ ERK 1, 2, реализуется стимуляцией транскрипционных белков.

Таким образом, глутоксид повышает устойчивость клеток к неблагоприятным воздействиям посредством инициации комплекса защитных реакций в сочетании с негативной регуляцией процессов, способствующих клеточной гибели. Особенностью опухолевых клеток в сравнении с нормоцитами является высокая активность механизмов устойчивости к неблагоприятным факторам, включая лучевое воздействие [10, 15]. Активация глутоксидом рецептора ЭФР, зависимых от него сигнал передающих белков (ERK 1, 2 и STAT3) предопределяют повышение устойчивости нормоцитов к лучевому воздействию, что способствует позитивному результату радиотерапии в целом. Можно полагать, что индуцируемые глутоксидом механизмы устойчивости клеток не имеют существенного значения для опухолевых клеток, однако они значимы для нормоцитов. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты работ по влиянию препарата глутоксида на рост перевиваемых опухолей [9].

**Выводы**

1. Применение глутоксида в программе радикальной радиотерапии больных раком орофарингеальной

Таблица 4

**Влияние глутоксида на содержание эпидермального фактора роста и интерлейкина-1β в крови больных раком орофарингеальной области, подвергавшихся лучевой терапии**

Показатель	Группа	До облучения			
			20	40	60
ЭФР, пг/мл	контрольная	3,5±0,47	5,8±0,391	7,8±1,11	8,9±1,11
	основная		4,3±0,392	5,4±0,512	4,9±0,432
Интерлейкин-1β, пг/мл	контрольная	49,4±3,8	67,5±5,31	128,8±12,61	92,5±13,21
	основная		59,8±4,62	68,1±5,72	67,4±6,52

Примечание: <sup>1</sup> – различия по сравнению с фоном; <sup>2</sup> – по сравнению с контролем, p<0,05.

Таблица 5

**Влияние глутоксида в концентрации 10 мкг/мл на активность фосфорилирования рецептора ЭФР и активность митоген-активируемых протеинкиназ (MAP)-киназ pERK 1, 2 в клетках А 431, усл. ед.**

Показатель	Сроки исследования						
	фон	после начала инкубации					
		5 мин	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч
Активность фосфорилирования ЭФР	1,0±0,1	3,1±0,2*	1,9±0,1	11,4±2,4*	10,8±1,8*	9,6±1,7*	16,0±4,3*
Активность MAP-киназы pERK 1, 2	1,0±0,1	4,1±1,6*	0,43±0,2	0,64±0,2	0,5±0,4	0,3±0,2	10,7±1,9*

Примечание: \* – различия по сравнению с фоновыми значениями, p<0,05.

области обеспечивает повышение (с 60 до 90% по Карновскому) качества жизни пациентов, профилактику и лечение лучевого орального мукозита. Выраженность клинических проявлений радиоэпителиита снижается к концу периода проводимой терапии в среднем в 2–3 раза, а такие симптомы как боль в горле, сливной эпителиит, эрозии, язвы и некрозы слизистой оболочки полости рта не отмечены у больных основной группы.

2. Глутоксим способствует восстановлению чувствительности рецепторов ЭФР (активность фосфорилирования белков рецептора ЭФР клеток A431 эпидермоидной карциномы возрастает в первые минуты и через 8 ч инкубации в среднем в 8–10 раз по сравнению с контролем). Трансактивация (лиганд-независимая активация) под влиянием глутоксима рецепторов сопровождается стимуляцией внутриклеточных сигнал-передающих систем (активность MAP-киназ ERK 1, 2 к 12 ч наблюдения возрастает в среднем в 2–3 раза), что приводит к активации пролиферации в клетках костного мозга и слизистой полости рта.

3. Для профилактики и лечения лучевых оральных мукозитов в качестве средства сопровождения радикальной лучевой терапии местнораспространенного рака орофарингеальной области целесообразно использования глутоксима.

#### Литература

1. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний, цитоплазматические и молекулярно-генетические механизмы иммунной резистентности малигнизированных клеток / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 23–33.
2. Бурова, Е.Б. Активация транскрипционных факторов STAT1 и STAT3 при окислительном стрессе в клетках A431 включает Src-зависимую трансактивацию рецептора EGF / Е.Б. Бурова, И.В. Гончар, Н.Н. Никольский // Цитология. – 2003. – Т. 45, № 5. – С. 466–477.
3. Бурова, Е.Б. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом Глутоксимом в клетках A431 / Е.Б. Бурова [и др.] // Докл. Акад. наук. – 2005. – Т. 404, № 1. – С. 1–3.
4. Гладиллина, И.А. Современные подходы к терапии рака ротоглотки / И.А. Гладиллина, М.А. Шабанов, М.И. Нечушкин // Практик. онкол. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 45–50.
5. Канаев, С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи / С.В. Канаев // Практик. онкол. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 15–24.
6. Манихас, Г.М. Применение препарата глутоксима при сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки / Г.М. Манихас [и др.] // Росс. онкол. журн. – 2008. – №1. – С. 23 – 28.
7. Михайлов, В.В. Основы патологической физиологии (руководство для врачей) / В.В. Михайлов. – М.: Медицина, 2001. – 703 с.
8. Потехина, Е.С. Митоген-активируемые протеинкиназные каскады и участие в них Ste20-подобных протеинкиназ / Е.С. Потехина, Е.С. Надеждина // Успехи биологической химии. – Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2002. – Т. 42. – С. 235– 256.
9. Седакова, Л.А. Предварительные результаты изучения влияния препарата Глутоксим на опухолевый рост и эффективность полихимиотерапии в эксперименте / Л.А. Седакова [и др.] // Инновационные технологии медицины XXI века: Мат. I Всеросс. науч. форума. – СПб., 2005. – С. 459–461.
10. Стромская, Т.П. Множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток, обусловленная Р-гликопротеином, и их дифференцировка / Т.П. Стромская, Е.Ю. Рыбалкина // Биол. мембраны. – 2003. – Т. 20, № 1. – С. 244–255.
11. Adachi, M. Nuclear export of MAP kinase (ERK) involves a MAP kinase kinase (MEK)-dependent active transport mechanism / M. Adachi, M. Fucuda, E. Nishida // J. cell. biol. – 2000. – Vol. 148, № 4. – P. 849–856.
12. Coutant, A. P13K-FRAT/mTOR pathway is critical for hepatocyte proliferation whereas MEK/ERK support both proliferation and survival / A. Coutant [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 1079–1088.
13. Filomeni, G. Cell signaling and the glutathione redox system / G. Filomeni, G. Rotilio, M.R. Ciriolo // Biochem. pharmacol. – 2002. – Vol. 64. – P. 1057–1064.
14. Filomeni, G. Glutathione disulfide induces apoptosis in U937 cells by a redox-mediated p38 MAP kinase pathway / G. Filomeni, G. Rotilio, M.R. Ciriolo // FASEB J. – 2003. – Vol. 17. – P. 64–66.
15. Filomeni, G. Activation of c-jun-N-terminal kinase is required for apoptosis triggered by glutathione disulfide in neuroblastoma cells / G. Filomeni [et al.] // Free rad. biol. med. – 2005. – Vol. 39, № 4. – P. 345–354.
16. Jordan, P.A. Extracellular Disulfide Exchange and the Regulation of Cellular Function / P.A. Jordan, J.M. Cribbins // Antioxid. redox signal. – 2006. – Vol. 8, № 3/4. – P. 312–324.
17. Sonis, S.T. Oral mucositis in cancer therapy / S.T. Sonis // J. support oncology. – 2004. – № 2. – P. 3–8.
18. Tew, K.D. Redox in redux: Emergent roles for glutathione S-transferase P (GSTP) in regulation of cell signaling and S-glutathionylation / K.D. Tew // Biochem. pharmacol. – 2006. – Vol. 6. – P. 1–13.

A.A. Antushevich, V.G. Antonov, A.N. Grebenyuk, A.E. Antushevich, T.V. Ladanova, E.B. Burova

### Pathophysiologic rationale of the effectiveness of glutoxim supportive therapy add-on to radiotherapy management of oropharyngeal cancer

**Abstract.** *A peptide immune-modulating drug glutoxim effectiveness as an add-on support to radical radiotherapy of primary locally-advanced oropharyngeal cancer has been studied on 24 patients. The use of glutoxim 180 mg q1w (6–7 weeks) by patients from active drug study group significantly improved immediate treatment results (median improvement rate 50–70%) with high quality of life preserved. Patients from active drug group scarcely developed serious complications such as grade 3 mucositis. Glutoxim activating epidermal growth factor receptor and signal-transducing proteins (ERK 1, 2; STAT3) resulted in normocytes resistance to radiotherapy, that in its turn resulted in improved main effects of radiotherapy. Выявлено, что для профилактики и лечения лучевых оральных мукозитов целесообразно использовать глутоксим в качестве средства сопровождения радикальной лучевой терапии местнораспространенного рака орофарингеальной области.*

**Key words:** *oropharyngeal cancer, radiotherapy, glutoxim, epidermal growth factor receptor, иммуномодулятор, лучевые мукозиты.*

Контактный телефон: 8 (921) 950-49-51; e-mail: antu-anna@yandex.ru