

УДК 616.31-006.6-085.277.3

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-52-2.6>**В.І. Лунгу,**кандидат медичних наук, кафедра хірургічної
стоматології,Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, індекс
65000**К.В. Лунгу,**асистент кафедри хірургічної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, індекс
65000, uimpl67@gmail.com

ПІДВИЩЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОГО ЕФЕКТУ ПРИ ЛІКУВАННІ РАКУ ПОРОЖНИНИ РОТА

Гіперглікемія, заснована на зниженні рН пухлинної тканини, зайняла міцне місце серед методів посилення променевої та хіміотерапії. У науковій літературі за останні 10 років наводяться роботи по використанню внутрішньо-артеріальної інфузії глюкози в клінічній практиці при хіміорадіотерапії злоякісних пухлин різних локалізацій. Існують злоякісні пухлини з низькою чутливістю до хіміотерапії. Ракова пухлина, згідно ефекту Кребтрі, функціонує в організмі як «пастка» глюкози. Ракові клітини споживають глюкозу зі швидкістю незрівнянно вищою, ніж та, з якою вона надходить до пухлини. **Мета дослідження.** Вивчення зміни вмісту лактату в пухлинній тканині до і після створення режиму регіонарної гіперглікемії. **Матеріали і методи дослідження.** Основу дослідження склав біопсійний матеріал від 8 хворих на плоскоклітинний рак слизової оболонки дна порожнини рота різного ступеня диференціювання. Серед усіх пацієнтів було 6 чоловіків і 1 жінка у віці від 45 до 69 років. У кожного з хворих шляхом інцизійної біопсії тричі проводився відбір матеріалу. Відбір ділянки пухлинної тканини виконували до початку лікування та відразу після закінчення інфузії глюкози, потім – через 1 годину після закінчення інфузії. Для отримання об'єктивних результатів на клінічному етапі дослідження дотримувалися таких умов як: розміри відсіченої ділянки пухлини повинні бути не менше 7-10 мм в діаметрі; відсічену пухлинну тканину негайно занурювали в посуд з рідким азотом (-196°C). **Результати та їх обговорення.** Виділення пухлиною лактату призводить до «підкислення», тобто зниження рН всередині і навколо клітин. Лактат є як показником метаболізму глюкози пухлиною, так і критерієм підвищення хіміочутливості пухлинних клітин. Було встановлено, що через 1 годину після закінчення інфузії глюкози, вміст лактату в пухлинній тканині збільшувався в 6-7 разів. Це вказує на істотне підкислення пухлинної тканини під впливом глюкози. Нами отримано пряме підтвердження того, що без перев'язки вен, що відводять кров від зони розташування пухлини не можна розраховувати на скільки-небудь тривалий контакт

внутрішньоартеріально введеного препарату з пухлинної тканиною. **Висновок.** Вміст лактату в пухлинній тканині збільшувався в 6-7 разів через одну годину після інфузії розчину глюкози, що вказує на істотне підкислення пухлинної тканини, яке здатне модифікувати дію протипухлинних препаратів.

Ключові слова: гіперглікемія, ракова пухлина, лактат, полі хіміотерапія.

V.I. Lungu,Candidate of Medical Sciences, Department of Surgical
Dentistry,Odessa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65000**K.V. Lungu,**assistant of the Department of surgical dentistry,
Odessa National Medical University,2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65000,
uimpl67@gmail.com

INCREASING THE ANTITUMOR EFFECT IN THE TREATMENT OF ORAL CANCER

Hyperglycemia, based on a decrease in the pH of tumor tissue, has taken a strong place among methods of enhancing radiation and chemotherapy. Over the past 10 years, the scientific literature presents works on the use of intra-arterial glucose infusion in clinical practice in chemoradiotherapy of malignant tumors of various localizations. There are malignant tumors with low sensitivity to chemotherapy. A cancerous tumor, according to the Crabtree effect, functions in the body as a "trap" of glucose. Cancer cells consume glucose at a rate incomparably higher than that at which it enters the tumor. **Purpose of the study.** Study of changes in the lactate content in tumor tissue before and after the creation of a regional hyperglycemia regime. **Materials and methods of research.** The study was based on biopsy material from 8 patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa of various degrees of differentiation. Among all patients, there were 6 men and 1 woman aged 45 to 69 years. In each of the patients, the material was selected three times by incisional biopsy. Selection of the tumor tissue site was performed before the start of treatment and immediately after the end of the glucose infusion, then 1 hour after the end of the infusion. To obtain objective results at the clinical stage of the study, the following conditions were observed: the size of the cut-off area of the tumor should be at least 7-10 mm in diameter; the cut-off tumor tissue was immediately immersed in a dish with liquid nitrogen. **Results and their discussion.** The release of lactate by the tumor leads to "acidification", that is, a decrease in the pH inside and around the cells. Lactate is both an indicator of glucose metabolism by the tumor and a criterion for increasing the chemosensitivity of tumor cells. It was found that 1 hour after the end of the glucose infusion, the lactate content in the tumor tissue increased 6-7 times. This indicates a significant acidification of the tumor tissue under the influence of glucose. We have received direct confirmation that without ligation of the veins that divert blood from the area of the tumor, it is impossible to

count on any prolonged contact of the intra-arterial drug with the tumor tissue. **Conclusion.** The lactate content in the tumor tissue increased 6-7 times one hour after the infusion of glucose solution, which indicates significant acidification of the tumor tissue, which can modify the effect of antitumor drugs.

Key words: hyperglycemia, cancer, lactate, Poly chemotherapy.

Вступ. Гіперглікемія, заснована на зниженні рН пухлинної тканини, зайняла міцне місце серед методів посилення променевої та хіміотерапії [1]. У науковій літературі за останні 10 років наводяться роботи по використанню внутрішньо-артеріальної інфузії глюкози в клінічній практиці при хіміорадіотерапії злоякісних пухлин різних локалізацій [2, 3, 4]. Дотепер дискутується необхідність і ефективність хіміотерапії при лікуванні раку порожнини рота. Існують злоякісні пухлини з низькою чутливістю до хіміотерапії. Подолати хіміорезистентність гіпоксичних пухлинних клітин можливо, якщо «наситити» їх глюкозою. Характерною рисою метаболізму клітин злоякісної пухлини є їх висока потенційна здатність до анаеробного гліколізу – утилізації глюкози при відсутності кисню з утворенням лактату. Ракова пухлина, згідно ефекту Кребтрі, функціонує в організмі як «пастка» глюкози. Ракові клітини споживають глюкозу зі швидкістю незрівнянно вищою, ніж та, з якою вона надходить до пухлини [5].

Мета даного дослідження. Вивчення зміни вмісту лактату в пухлинній тканини до і після створення режиму регіонарної гіперглікемії.

Матеріали і методи дослідження. Основу дослідження склав біопсійний матеріал (24 ділянки пухлинної тканини) від 8 хворих на плоскоклітинний рак слизової оболонки дна порожнини рота різного ступеня диференціювання. Серед усіх пацієнтів було 6 чоловіків і 1 жінка у віці від 45 до 69 років. У кожного з хворих шляхом інцизійної біопсії тричі проводився відбір матеріалу. Перший раз відбір ділянки пухлинної тканини виконували до початку лікування, другий раз – відразу після закінчення інфузії глюкози, третій – через 1 годину після закінчення

інфузії. Стан штучної регіонарної гіперглікемії створювали шляхом внутрішньо-артеріального введення 10 мл 20 % розчину глюкози. Час інфузії 2-4 хвилини (при процедурі враховувалася індивідуальна больова чутливість). Для отримання об'єктивних результатів на клінічному етапі дослідження дотримувалися дві умови: а) розміри відсіченої ділянки пухлини повинні бути не менше 7-10 мм в діаметрі, тоді їх вага становила 15-25 мг; б) відсічену пухлинну тканину негайно занурювали в посуд з рідким азотом (-196°C), оскільки концентрація лактату в тканини поза організмом під впливом умов навколишнього середовища швидко знижується. Зміст лактату в пухлини визначали загальноновизнаним ферментативним методом – лактатдегідрогеназним. Лабораторним методом у всіх хворих двічі досліджувалася концентрація глюкози в периферичній крові (т.зв. «цукор крові») – до і через 1 годину після інфузії розчину глюкози.

Результати та їх обговорення. Виділення пухлиною лактату призводить до «підкислення», тобто зниження рН всередині і навколо клітин. Лактат є як показником метаболізму глюкози пухлиною, так і критерієм підвищення хіміочутливості пухлинних клітин, про що свідчать дані таблиці 1.

Було встановлено, що через 1 годину після закінчення інфузії глюкози, тобто створення регіонарної гіперглікемії, в басейні васкуляризації ракової пухлини, вміст лактату в пухлинній тканини збільшувався в 6-7 разів ($47,9 \pm 7,4$ мікро/г тканини в порівнянні з $6,6 \pm 0,7$ мікро/г перед інфузією). Це вказує на істотне підкислення пухлинної тканини під впливом глюкози. Слід зазначити, що при нашому методі інфузії глюкози ступінь підкислення пухлини вище, ніж за даними тих дослідників, які застосовували такий саме режим інфузії розчину глюкози тієї ж концентрації в язикову артерію, але без попередньої перев'язки лицьових вен [5]. Іншими словами, нами отримано пряме підтвердження того, що без перев'язки вен, що відводять кров від зони розташування пухлини не можна розраховувати на скільки-небудь тривалий

Таблиця 1

Вміст лактату в раковій пухлині порожнини рота при регіонарній гіперглікемії

показник	до інфузії	відразу після інфузії	через годину після інфузії
вміст лактату	$6,6 \pm 0,7$	$6,9 \pm 0,8$	$47,9 \pm 7,4^*$

Примітка: * $P < 0,01$ у порівнянні з показниками до і відразу після інфузії.

контакт внутрішньоартеріально введеного препарату з пухлинної тканиною. Дуже важливо, що загальна глікемія у цих хворих суттєво не змінювалася (від 7 до 9мМ), що підтверджено дослідженням рівня глюкози в периферичній крові до і після внутрішньо-артеріальної інфузії глюкози.

Висновок. Вміст лактату в пухлинній тканині збільшувався в 6-7 разів через одну годину після інфузії розчину глюкози, що вказує на істотне підкислення пухлинної тканини, яке здатне модифікувати дію протипухлинних препаратів.

Література:

1. Жаврид Е.А., Осинський С.П., Фрадкін С.З. Гіпертермія і гіперглікемія в онкології. Київ: Наукова думка, 1987. 256 с.
2. Галахін К.А., Процик В.С., Лунгу В.І. Патоморфоз карциноми язика при внутрішньоартеріальній регіонарній гіперглікемії та поліхіміотерапії. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2000. № 3. С. 54-56
3. Галахін К.А., Курик Е.Г. Лікувальний патоморфоз злоякісних пухлин травного тракту. Київ: Книга-плюс, 2000. 175 с.
4. Лунгу В. І., Лунгу К. В. Ефективність застосування внутрішньоартеріальної регіонарної гіперглікемії при лікуванні раку слизової оболонки порожнини рота. *Інтегративна Антропология*. 2018. № 1 (31) С. 63-65 URL: https://files.odmu.edu.ua/anthropology/2018/01/a181_63.pdf
5. Yixin Liu, Sheng Tian, Biao Ning, Tianhe Huang, Yi Li, Yongchang Wei Stress and cancer: The mechanisms

of immune dysregulation and management *Front Immunol.* 2022; 13: 1032294. doi: 10.3389/fimmu.2022.1032294

References:

1. Zhavryd, E.A., Osyns'kyj, S.P. & Fradkin, S.Z. (1987). *Gipertermija i giperqlikemija v onkologii* [Hyperthermia and hyperglycemia in oncology]. Naukova dumka, Kyi'v. [in Ukrainian].
2. Galahin, K.A., Procyk, V.S. & Lungu, V.I. (2000). Patomorfoz karcynomy jazyka pry vnutrishn'oarterial'nij regionarnij giperqlikemii' ta polihimioterapii [Pathomorphosis of tongue carcinoma in intra-arterial regional hyperglycemia and polychemotherapy]. *Ukrai'ns'kyj himioterapevtychnyj zhurnal – Ukrainian chemotherapeutic Journal* 3.54-56 С [in Ukrainian].
3. Galahyn, K.A. & Kuryk, E.G. (2000). Likuval'nyj patomorfoz zlojakisnyh puhlyn travnogo traktu [Therapeutic pathomorphosis of malignant tumors of the digestive tract]. *Knyga-pljus, Kyi'v* [in Ukrainian].
4. Lungu, V. I. & Lungu, K. V. (2018). Efektyvnist' zas-tosuvannja vnutrishn'oarterial'noi' regionarnoi' giperqlikemii' pry likuvanni raku slyzovoi' obolonky porozhnyny rota [Efficacy of intra-arterial regional hyperglycemia in the treatment of oral mucosal cancer]. *Integratyvna antropologija – Integrative Anthropology*. 1 (31). 63-65 Access mode: https://files.odmu.edu.ua/anthropology/2018/01/a181_63.pdf [in Ukrainian].
5. Yixin, Liu, Sheng, Tian, Biao, Ning, Tianhe ,Huang, Yi, Li. & Yongchang Wei (2022). Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management *Front Immunol.*, 13. 1032294. doi: 10.3389/fimmu.2022.1032294