

Оригинальная статья = Original article = Оригінальна стаття

Ukr Neurosurg J. 2019;25(3):43-50
doi: 10.25305/168800

Первый опыт комбинированного лечения злокачественных глиом головного мозга с помощью блокирования мембранных кальциевых каналов

Гридина Н.Я.¹, Жебровская Ф.И.², Морозов А.Н.³, Розуменко В.Д.⁴, Ушенин Ю.В.⁵, Розуменко А.В.⁴, Шмелёва А.А.⁶, Белоусова А.Д.¹, Белошицкий В.В.⁷

¹ Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Председатель наблюдательного Совета, ЧАО «Фармак», Киев, Украина

³ Главный врач, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁴ Отделение внутримозговых опухолей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁵ Отдел физико-технологических основ сенсорного материаловедения, Институт физики полупроводников им. В.Е. Лашкарёва, Киев, Украина

⁶ Отдел нейрорепатоморфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

⁷ Заместитель директора по научной работе, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 27.05.2019
Принята к публикации 27.06.2019

Адрес для переписки:

Гридина Нина Яковлевна, Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, 04050, Украина, e-mail: gridinanina@ukr.net

Цель: исследовать противоопухолевое действие низких концентраций блокаторов кальциевых каналов на примере верапамила гидрохлорида при комбинированном лечении пациентов с глиобlastомами после хирургического лечения.

Материалы и методы. После операции по удалению глиобlastом, проведения курсов облучения и химиотерапии пациентов разделили на две группы. Первая группа (n=8) принимала верапамила гидрохлорид в низких концентрациях, вторая группа служила контролем (n=32). Концентрацию препарата подбирали индивидуально с помощью показателей агрегации клеток периферической крови на биосенсоре «Плазмон-6», сконструированном с использованием физического явления поверхностного плазмонного резонанса. Критерием подбора концентрации препарата был самый низкий уровень агрегации клеток периферической крови в условиях *in vitro*, отображающий уровень блокирования NMDA-зависимых кальциевых каналов на мембранах клеток периферической крови. Оптимальная концентрация верапамила гидрохлорида для всех пациентов оказалась меньше общепринятой в 10 тыс. раз. Критерием противоопухолевой активности верапамила гидрохлорида в низких концентрациях была продолжительность жизни пациентов в отдаленный послеоперационный период.

Результаты. При использовании препарата у пациентов отсутствовали признаки токсического воздействия верапамила гидрохлорида на организм, а продолжительность жизни была на 10 мес больше по сравнению с группой пациентов, не получавших лечение верапамила гидрохлоридом в низких концентрациях в послеоперационный период.

Выводы. Отмечено увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, получавших лечение низкими концентрациями верапамила гидрохлорида, а также отсутствие токсического и опухолюстимулирующего действия препарата.

Ключевые слова: глиобlastомы; опухоль-ассоциированное воспаление; NMDA-рецепторы; агрегация клеток крови; поверхностный плазмонный резонанс; биосенсор; верапамила гидрохлорид; низкие концентрации

The first experience of combined treatment of brain malignant gliomas by means of blocking membrane calcium channels

Nina Ya. Gridina¹, Filia I. Zhebrivska², Anatoly M. Morozov³, Volodymyr D. Rozumenko⁴, Yuri V. Ushenin⁵, Artem V. Rozumenko⁴, Anna A. Shmeleva⁶, Anna D. Bilousova¹, Vadym V. Biloshytsky⁷

¹ Department of Experimental Neurosurgery and Clinical Pharmacology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

² Chairman of the Supervisory Board, Private company "Farmak", Kyiv, Ukraine

³ Chief Physician, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

⁴ Department of Intracerebral Tumors, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

⁵ Department of Physical and Technological Bases of Sensor Material Science, V.Ye. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics, Kyiv, Ukraine

Objective. To investigate the antitumor effect of low concentrations of calcium channel blockers on the example of verapamil hydrochloride in the combined treatment of patients with glioblastomas after operation.

Materials and methods. Patients who underwent brain tumor surgery, postoperative radiotherapy and chemotherapy were divided into two groups. The first group of 8 patients received verapamil hydrochloride at low concentrations; the second group (32 patients) served as a control group. The drug concentration was selected individually according to peripheral blood cells aggregation data on the "Plasmon-6" biosensor. The criterion for selecting the drug concentration was the lowest level of peripheral blood cells aggregation *in vitro*, reflecting the level of blocking of NMDA-dependent calcium channels on the membranes of peripheral blood cells. The optimal concentration of verapamil hydrochloride for all patients was less than 10,000

Copyright © 2019 Nina Ya. Gridina, Filia I. Zhebrivska, Anatoly M. Morozov, Volodymyr D. Rozumenko, Yuri V. Ushenin, Artem V. Rozumenko, Anna A. Shmeleva, Anna D. Bilousova, Vadym V. Biloshytsky



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

⁶ Department of Neuropathomorphology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine
⁷ Deputy Director for Scientific Research, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 27 May 2019
 Accepted: 27 June 2019

Address for correspondence:

Nina Ya. Gridina, Department of Experimental Neurosurgery and Clinical Pharmacology, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody Str., Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: gridinanina@ukr.net

times less compared to common dose. The criteria of the antitumor activity of verapamil hydrochloride at low concentrations was the postoperative life expectancy of the patients.

Results. When using the drug in patients, there were no signs of toxic effects of verapamil hydrochloride on the body, and life expectancy was 10 months more compared to the group of patients not treated with verapamil hydrochloride at low concentrations in the postoperative period.

Conclusions. There was an increase in the life expectancy and improvement of the quality of life in patients who received treatment with low concentrations of verapamil hydrochloride, along with the absence of the toxic and tumor-stimulating action of the drug.

Key words: glioblastomas; tumor-associated inflammation; NMDA receptors; blood cell aggregation; surface plasmon resonance; biosensor; verapamil hydrochloride; low concentrations

Перший досвід комбінованого лікування злоскісних гліом головного мозку за допомогою блокування мембранних кальцієвих каналів

Гридіна Н.Я.¹, Жебрівська Ф.І.², Морозов А.М.³, Розуменко В.Д.⁴, Ушенін Ю.В.⁵, Розуменко А.В.⁴, Шмельова Г.А.⁶, Білоусова Г.Д.¹, Білошицький В.В.⁷

¹ Відділ експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Голова наглядової ради, ПАТ «Фармак», Київ, Україна

³ Головний лікар, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділення внутрішньомозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁵ Відділ фізико-технологічних основ сенсорного матеріалознавства, Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України, Київ, Україна

⁶ Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁷ Заступник директора з наукової роботи, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 27.05.2019
 Прийнята до публікації 27.06.2019

Адреса для листування:

Гридіна Ніна Яківна, Відділ експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: gridinanina@ukr.net

Мета: дослідити протипухлинну дію низьких концентрацій блокаторів кальцієвих каналів на прикладі верапамілу гідрохлориду при комбінованому лікуванні пацієнтів з гліобlastомами після хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Після операції з видалення гліобlastом, проведення курсів опромінення та хіміотерапії пацієнтів розподілили на дві групи. Перша група (n=8) приймала верапамілу гідрохлорид у низьких концентраціях, друга група слугувала контролем (n=32). Концентрацію препарату підбирали індивідуально за допомогою показників агрегації клітин периферичної крові на біосенсорі «Плазмон-6», сконструйованому з використанням фізичного явища поверхневого плазмонного резонансу. Критерієм підбору концентрації препарату був найнижчий рівень агрегації клітин периферичної крові в умовах *in vitro*, який відображає рівень блокування NMDA-залежних кальцієвих каналів на мембранах клітин периферичної крові. Оптимальна концентрація верапамілу гідрохлориду для всіх пацієнтів виявилася меншою від загальноприйнятої в 10 тис. разів. Критерієм протипухлинної активності верапамілу гідрохлориду в низьких концентраціях була тривалість життя хворих у віддалений післяопераційний період.

Результати. При використанні препарату в пацієнтів були відсутні ознаки токсичного впливу верапамілу гідрохлориду на організм, а тривалість життя була на 10 міс більше порівняно з групою пацієнтів, які не отримували лікування верапамілу гідрохлоридом у низьких концентраціях в післяопераційний період.

Висновки. Відзначено збільшення тривалості та поліпшення якості життя у пацієнтів, котрі отримували лікування низькими концентраціями верапамілу гідрохлориду, а також відсутність токсичної та пухлиноstimулювальної дії препарату.

Ключові слова: гліобlastоми; пухлино-асоційоване запалення; NMDA-рецептори; агрегація клітин крові; поверхневий плазмонний резонанс; біосенсори; верапамілу гідрохлорид; низькі концентрації

Вступление

Прогноз при гліобlastомах головного мозга является неблагоприятным. По данным репрезентативных статистических исследований, средняя продолжительность жизни пациентов после операций по поводу гліобlastом составляет в среднем около 9 мес [1]. Известно, что без лечения больные с гліобlastомами живут в среднем до 3 мес. При комплексном лечении (хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия) в среднем

68% больных живут до 1 года, 23,7 % – до 2 лет, 4-5% – до 3 лет [2].

Современные методы химиотерапевтического лечения злокачественных опухолей мозга являются высокотоксичными по отношению ко всему организму, что приводит к развитию сопутствующих серьезных осложнений и снижению качества жизни больных. Перспективным направлением в онкологии является разработка методов лечения злокачественных опухолей с учетом механизма развития опухолей,

Статья содержит рисунки, которые отображаются в печатной версии в оттенках серого, в электронной — в цвете.

направленных на коррекцию определенных звеньев патогенеза и не являющихся токсичными для других органов и тканей. Одним из патогенетических подходов является применение воздействий, направленных на уменьшение проявлений опухоль-ассоциированного воспаления (ОАВ) [3–5], формирующего микроокружение опухоли [6], способствующего росту опухоли или ускорению появления ее рецидивов и метастазов. Сущность прогрессии опухолевого роста на системном уровне заключается в конкурентных взаимоотношениях между репаративными и регенеративными процессами в организме. Эти процессы разделены как во времени, так и в пространстве такими механизмами, как апоптоз и эпителиально-мезенхимальный переход [7,8]. Эти механизмы защищают регенеративные процессы, осуществляемые стволовыми клетками, от воздействия на них неблагоприятных факторов, появляющихся при репарации, осуществляемой за счет воспалительного процесса. В наших предыдущих исследованиях выявлена взаимосвязь между усилением воспалительного компонента и увеличением степени злокачественности глиом [9]. Поэтому применение методов торможения ОАВ в послеоперационный период представляет большой интерес в отношении профилактики продолженного роста глиом.

Большинство противовоспалительных препаратов обладают рядом побочных действий и не рекомендуются для длительного применения у больных со злокачественными опухолями. Подавления ОАВ можно достигнуть путем снижения активности ионотропных рецепторов, таких как NMDA-рецепторы [10,11]. В структуру NMDA-рецепторов входят кальциевые каналы. Ионы кальция играют важную роль в механизмах развития воспалительного процесса в организме, многих патологических процессах, в том числе опухолевом. Значимость пула кальциевых ионов подтверждается диагностическо-прогностической ценностью онкотестов, применяемых при опухолевых заболеваниях и их рецидивах. Торможение ОАВ с помощью NMDA-зависимого кальциевого блокатора может способствовать замедлению роста глиобластом, не оказывая токсического воздействия на организм при длительном применении. Однако, учитывая мембраномодифицирующее действие блокаторов кальциевых каналов, важное значение имеет их концентрационный градиент. Следовательно, для подбора оптимального противоопухолевого действия блокатора верапамила, опосредованного через торможение ОАВ, необходимо индивидуально проводить подбор его концентрации в условиях *in vitro* с последующим использованием этих результатов у пациентов для увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни.

Цель: исследовать противоопухолевое действие низких концентраций блокаторов кальциевых каналов на примере верапамила гидрохлорида при комбинированном лечении пациентов с глиобластомами после хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. определить оптимальную концентрацию фармакологического препарата верапамила

гидрохлорида для лечения пациентов с глиобластомами в послеоперационный период;

2. определить продолжительность жизни пациентов с глиобластомами, получавших и не получавших курс лечения верапамила гидрохлоридом в низких концентрациях;

3. использовать визуализирующие методы в процессе лечения пациентов низкими концентрациями верапамила гидрохлорида;

4. провести гистологические исследования тканей глиобластом у пациентов, получавших лечение низкими концентрациями верапамила гидрохлорида.

Материалы и методы

Пациенты поступили в клинику ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» с внутримозговыми опухолями. Среди поступивших 25 пациентов были с первично диагностированными внутримозговыми опухолями, 15 – с продолженным ростом опухоли. В дооперационный период им проводили нейровизуализирующие исследования: компьютерную томографию (томограф «Somatom SR», Siemens, Германия), магнитно-резонансную томографию (томограф «Magnetom Concerto» («Siemens», Германия) с индукцией магнитного поля 0,2 Тл и «Philips Intera 1.5T» (Philips, Нидерланды) с индукцией 1,5 Тл) с внутривенным усилением («Томовист» в дозировке 0,2 мл/кг массы тела) и без усиления, а также клинично-неврологические исследования. С применением методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии изучали локализацию, размеры опухоли и очаги перифокального отека, определяли структурные особенности и распространение по отношению к функционально важным областям коры и медианным структурам полушарий большого мозга.

После хирургического удаления все опухоли были гистологически верифицированы как изоморфноклеточные глиобластомы. Тотальное удаление глиобластомы проведено в 59% случаев, субтотальное удаление – в 41%.

Пациентов разделили на две группы, получавших (1-я группа) или не получавших (2-я группа) лечение кальциевым блокатором на примере верапамила гидрохлорида. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил (56,2±7,8) года, во 2-й группе – (55,8±7,9) года.

Для объективизации наличия ОАВ в организме пациента использовали определение агрегации клеток крови (II стадия воспалительного процесса). Гепаринизированную венозную кровь, взятую у пациентов до начала лечения, разделяли путем центрифугирования (1500 об./мин) в течение 10 минут на клеточные элементы крови и плазму. Как известно, гепарин не влияет на уровень агрегации клеток крови. Клеточную фракцию использовали для определения сдвига минимума кривой поверхностного плазмонного резонанса (ППР) в градусах, отображающего уровень агрегации клеток крови на приборе «Плазмон». У пациентов исследовали уровень агрегации клеток крови до начала терапевтических и хирургических воздействий, а также перед проведением повторных операций у пациентов с продолженным ростом опухоли.

Для снижения уровня агрегации клеток крови в условиях *in vitro* разработали методику с применением блокатора NMDA-зависимых Ca^{2+} -ионных каналов на примере верапамила, который может изменять показатели трансмембранного потенциала на мембранах клеток крови, опосредованного в наших исследованиях уровнем агрегации клеток крови.

Известно, что в физиологических условиях NMDA-рецепторы активируются миллимолярными концентрациями глутамата, который присутствует в синаптической щели в течение нескольких миллисекунд. При патологической импульсации рецепторы активируются микромолярными концентрациями, но в течение значительного большего времени [12,13]. Эту закономерность мы взяли за основу при воздействии милли- и микромолярными концентрациями верапамила гидрохлорида на уровень агрегации клеток крови с целью подбора его оптимальных концентраций при лечении пациентов с глиобластомами в послеоперационный период.

До операции и перед выпиской из стационара у пациентов проводили забор периферической крови для определения уровня агрегации клеток крови с добавлением разных водных разведений верапамила гидрохлорида (от 1:10 до 1:100 000). Это позволило косвенно определить уровень блокирования NMDA-зависимого кальциевого блокатора верапамила на мембранах клеток крови, в том числе лейкоцитов и лимфоцитов. Пациенты принимали препараты в дозировке, при которой уровень агрегации клеток крови был самым низким, что косвенно отображало минимальную активность NMDA-рецепторов. Дозирование препарата проводили путем снижения его концентрации в 10 тыс. раз. Для этого рассчитывали его концентрацию в организме пациента, исходя из экспериментальных показателей: высчитывали количество крови у пациента в зависимости от его массы тела, определяли общую концентрацию препарата, взяв за основу его

концентрацию в 20 мкл 0,25% раствора верапамила гидрохлорида, который добавляли до 200 мкл крови в эксперименте *in vitro*. При этом учитывали, что в таблетке верапамила гидрохлорида содержится 40 мг верапамила.

Из поступивших в клинику 40 пациентов только 3 не прошли курсы химиотерапии в связи с их отказом. После оперативного удаления глиобластомы и послеоперационного курса облучения (40–60 Гр) они принимали только верапамила гидрохлорид ежедневно в низких концентрациях.

Гистологические исследования тканей удаленных опухолей мозга проводили по стандартным методикам, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica10v и непараметрических методов оценки данных. Оценивали правильность распределения признаков по каждому из полученных вариационных рядов, средние значения по каждому признаку и стандартные отклонения. Достоверность разницы между независимыми количественными величинами определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, а между зависимыми – с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

В группе пациентов, проходивших курсы комбинированного лечения и принимавших верапамил, средняя продолжительность жизни составила $(18,6 \pm 1,03)$ мес (медиана ожидаемого времени жизни – 18 мес), а в группе лиц, получавших только комбинированное лечение в послеоперационный период, – $(8,6 \pm 1,82)$ мес (медиана – 7 мес) (**Рис. 1**). Более 1 года после операции прожили 29% пациентов, не принимавших верапамил, и 100% лиц, принимавших верапамил наряду с химиотерапией и облучением.

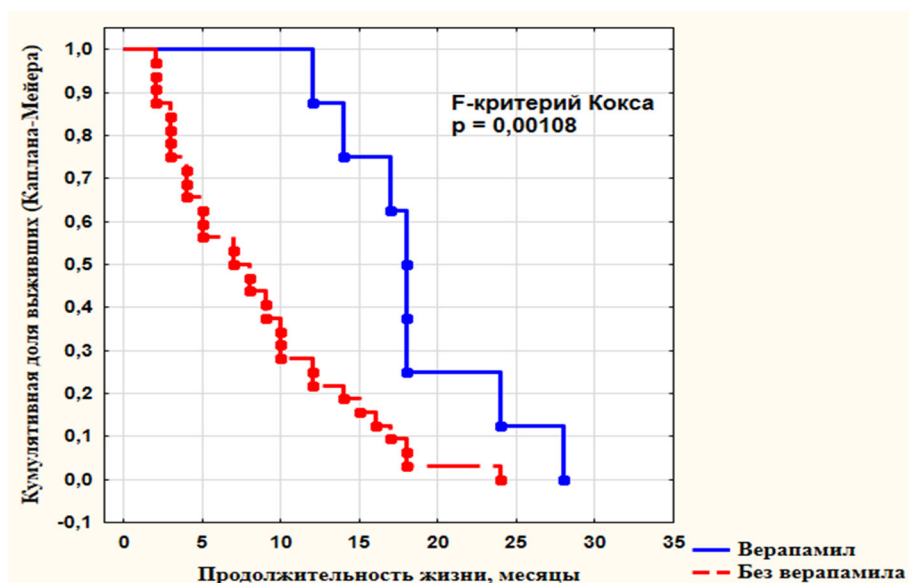


Рис. 1. Отличия между группами пациентов, получавших и не получавших лечение верапамила гидрохлоридом, являются достоверными по F-критерию Кокса. Уровень значимости – 0,001

Пациенты без химиотерапии (n=3) в послеоперационный период ежедневно получали лечение верапамила гидрохлоридом без перерывов. Продолжительность жизни 1 пациента с глиобластомой составила 18 мес, еще 2 пациента продолжают жить на протяжении 24 и 28 мес соответственно.

У пациента, прожившего 18 мес, через 12 мес после операции по удалению глиобластомы был

обнаружен продолженный рост опухоли. Во время операции было выполнено субтотальное удаление глиобластомы (**Рис. 2**).

Патоморфологическое исследование тканей глиобластом проведено у больных, не принимавших верапамил (контроль) (**Рис. 3**).

При продолженном росте опухоли (рецидив на 12-й месяц) у пациента, не принимавшего курсы

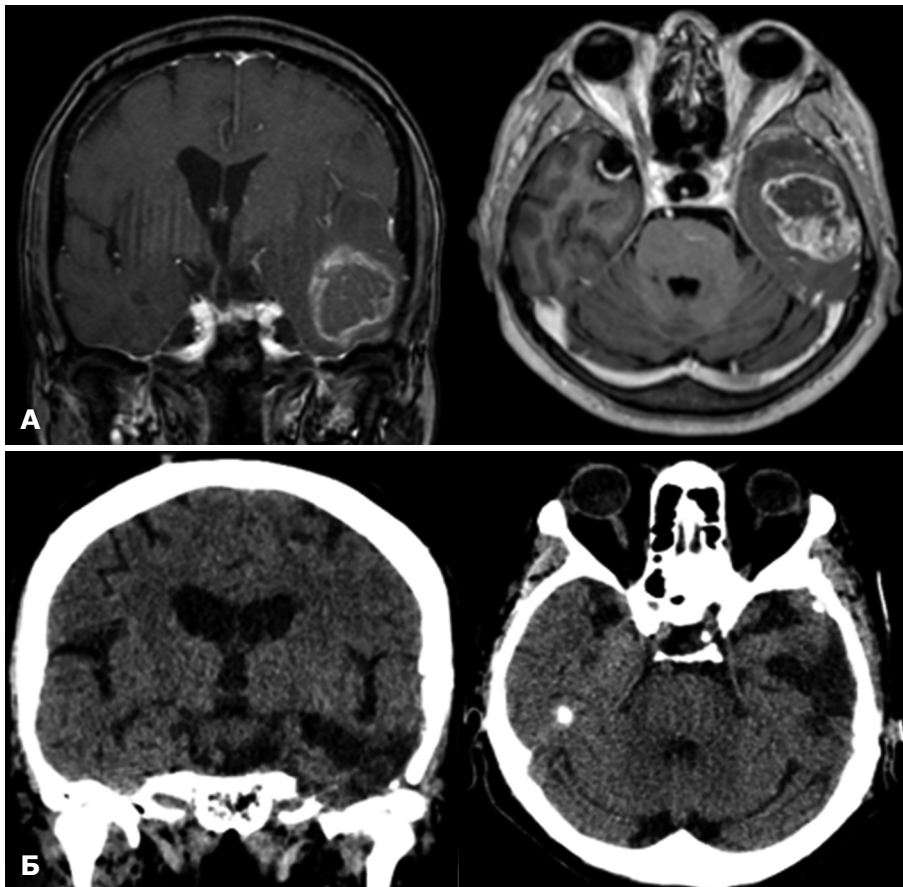


Рис. 2. Клиническое наблюдение больного с глиобластомой левой височной области: магнитно-резонансная томография (А) и мультиспиральная компьютерная томография (Б) через 12 мес после операции

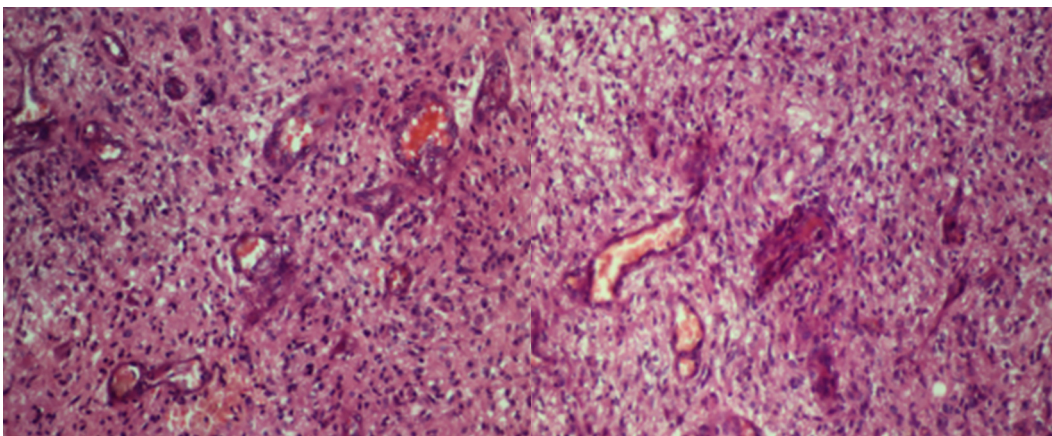


Рис. 3. Глиобластома пациента М., не принимавшего курс лечения верапамила гидрохлоридом. Ткань опухоли с умеренным полиморфизмом клеток, выраженной гиперплазией эндотелия и разрастанием сосудов в зоне инфильтративного прорастания опухоли в окружающие ткани мозга. Окраска гематоксилином и эозином. x200

химиотерапии, во время повторной операции обнаружены патогистологические изменения на фоне приема верапамила, что соответствовало явлениям лечебного патоморфоза (**Рис. 4Б**).

При патоморфологическом исследовании ткани супратенториальной глиобластомы (изоморфноклеточный вариант) у пациента, который получил в послеоперационный период верапамила гидрохлорид и прооперирован повторно через 12 мес в связи с продолженным ростом глиобластомы, обнаружена гибель клеток глиобластомы (**Рис. 4**).

На гистологических препаратах выявлены массивные очаги отложения кальция (Ca^{2+} -депозиты) с участками лизиса ткани (**Рис. 4А,Б**). В определенных зонах, кроме участков разрыхления ткани опухоли, наблюдали фиброзно-склеротические изменения тканей глиобластом (**Рис. 4В**).

У двух пациентов с продолженным ростом опухоли при повторной операции были обнаружены

патогистологические изменения в опухолевой ткани, сопоставимые с явлениями лечебного патоморфоза.

Уровень агрегации клеток крови выражали в показателях ППР, поскольку они с высокой точностью определяют наноразмерные расстояния (порядка 200–300 нм) в проточной кювете между клетками крови, расположенными на стеклянной пластинке, покрытой тонким слоем золота (**Рис. 5**).

Как видно из **рис. 5**, снижение кривой ППР под действием верапамила гидрохлорида при разведении водой в 10 тыс. раз совпадает с послеоперационной ремиссией у пациентов с глиобластомами, что подтверждается визуализирующими методами обследования.

Зависимость уровня агрегации клеток крови от наличия опухоли в головном мозге хорошо выражена при добавлении в кровь верапамила гидрохлорида в разведении в 10 тыс. раз, что приводит к снижению показателей ППР. Это характерно для доброкачественных или условно доброкачественных

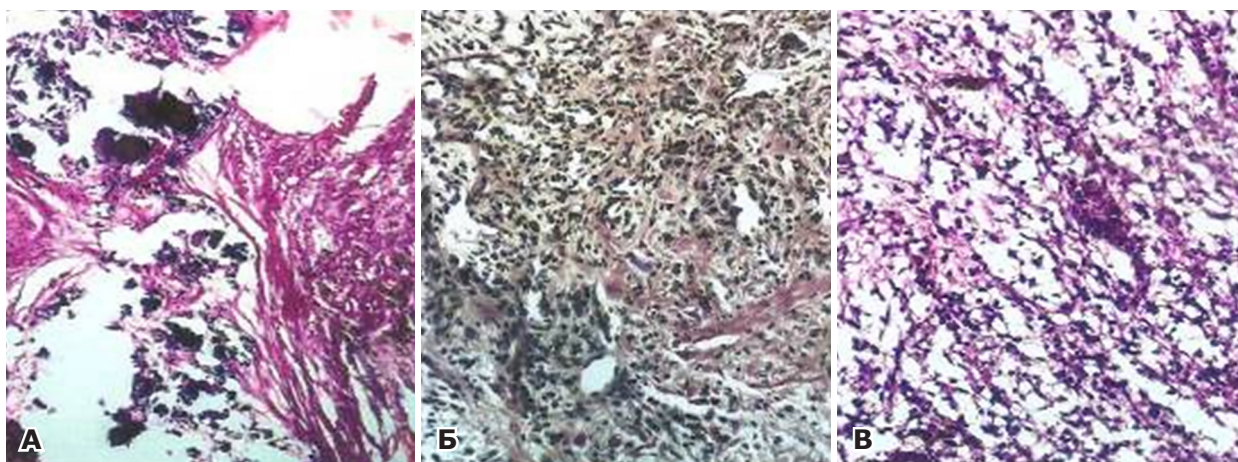


Рис. 4. Глиобластома пациента Б., принимавшего курс лечения только верапамила гидрохлоридом: А – участки кальцификации и лизиса глиобластомы. Окраска гематоксилином и эозином (x200); Б – участки фиброзно-склеротической трансформации. Окраска пикрофуксином (x200); В – участки разрежения ткани глиобластомы. Окраска гематоксилином и эозином (x200)

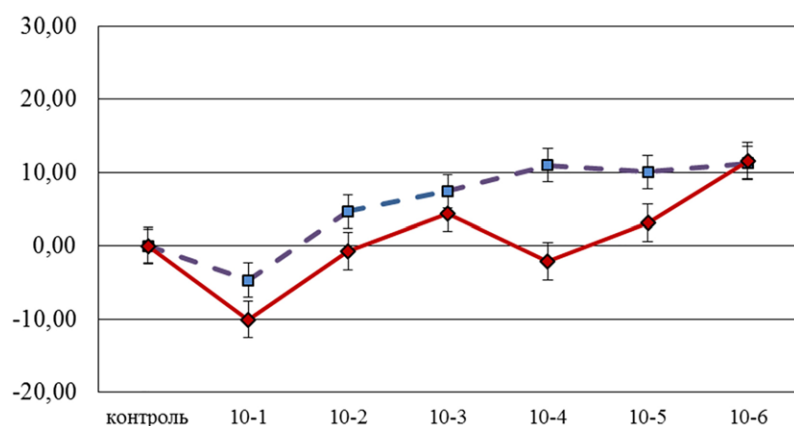


Рис. 5. Соотношение показателей агрегации клеток крови при действии разведений верапамила гидрохлорида у больных с глиомами IV степени злокачественности, получавших и не получавших лечение верапамила гидрохлоридом (штриховая линия). Проведено сравнение показателей поверхностного плазмонного резонанса по отношению к показателям разведения крови деионизированной водой (20 мкл воды и 200 мкл крови; гемолиза не было ни в одном случае такого разведения)

опухолей, таких как менингиомы или глиомы II степени злокачественности, что было показано в наших предыдущих исследованиях [11, 14, 15].

Не удалось найти в литературе упоминаний о снижении эффективности химиотерапии при использовании блокаторов кальциевых каналов. Верапамил способствует повышению эффективности химиотерапии у пациентов [21]. В работе приведены данные о лечении пациентов с глиобластомами только верапамилом после курсов облучения, но без химиотерапии, что, безусловно, свидетельствует о наличии противоопухолевого действия этого препарата. Наличие кальцификатов в тканях глиобластом подтверждает такой эффект верапамила.

Исходные показатели ППР до лечения верапамила гидрохлоридом в обеих группах пациентов отличались незначительно, что свидетельствует об адекватности подбора групп. С целью подбора оптимальной концентрации верапамила гидрохлорида для лечения пациентов предварительно в кровь в условиях *in vitro* добавляли водные разведения верапамила гидрохлорида (от 1:10 до 1:100 000). Разведение верапамила в 10 раз приводило к повышению уровня агрегации, а большие разведения верапамила (в 10 тыс. раз) способствовали снижению агрегации клеток крови. Концентрация верапамила гидрохлорида, при действии которой отмечали наибольшее снижение уровня агрегации клеток крови, была использована при лечении пациентов с глиобластомами в послеоперационный период. Пациенты принимали раствор препарата постоянно, без перерывов, пожизненно.

Все известные методы лечения злокачественных опухолей направлены на циторедукцию и подавление роста опухолевой массы. Воспаление, способствующее увеличению клеточной массы при росте глиобластом, является защитно-компенсаторной реакцией, которую невозможно подавить полностью. Для торможения ОАВ следует воздействовать не на третью стадию воспаления с механизмами пролиферации, а на первую стадию – альтерации, и способствовать снижению активности кальциевых блокаторов и ионотропных NMDA-рецепторов. Последние активируют воспаление и играют важную роль в механизмах роста и разрушения клеток головного мозга при опухолевом процессе, которую можно косвенно определить по уровню агрегации клеток крови [14]. Это достигается путем уменьшения появления некротических тканей при подавлении активности NMDA-зависимых кальциевых каналов верапамилом. Тем самым в микроокружении опухоли создаются условия для препятствия размножению клеток глиобластомы. Как установлено в экспериментах на животных применение верапамила в традиционных дозах не дает противоопухолевого эффекта [15].

Эффективность такого подхода к лечению глиобластом сопоставима с данными других авторов [16], согласно которым при ранней диагностике первичных глиобластом и использовании новой лечебной тактики продолжительность жизни больных составила в среднем 15,3 мес.

В последние годы дискутируется вопрос о неблагоприятном влиянии антагонистов кальция, в

частности об их роли в возникновении онкозаболеваний. Однако критический анализ данных о лечении гипертонической болезни этими препаратами позволил экспертам ВОЗ сделать заключение о необоснованности таких сведений [17,18]. Кроме того, показано, что при введении в организм животных некоторых канцерогенов (7,12-диметилбензантрацен) верапамил подавлял возникновение опухолей у крыс [19]. Другими исследователями показано отсутствие опухоли стимулирующей активности верапамила при длительных воздействиях на крысах [20]. Как известно, препарат широко применяют в мире для лечения сердечной аритмии. Он не вызывает выраженных побочных реакций. Показано, что верапамил не повышал риск осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда [17].

Традиционные методы лечения глиобластом необходимо дополнять приемом в послеоперационный период верапамила гидрохлорида в низких концентрациях, так как активация ОАВ после курсов химио- и радиотерапии способствует усилению роста остатков опухоли в головном мозге.

Полученные результаты могут быть использованы для решения вопроса об индивидуальной тактике лечения больного. Отмечено отсутствие токсических проявлений препарата, увеличение продолжительности и улучшения качества жизни пациентов, получавших лечение низкими концентрациями верапамила гидрохлорида.

Кроме того, применение верапамила способствует повышению чувствительности клеток опухоли к химио- и радиотерапии, снижая их резистентность к лечебным воздействиям [21].

Не рекомендуется назначать применение одновременно темодала и верапамила из-за антагонистического действия этих препаратов на ДНК клеток глиобластом [22].

Выводы

Отмечено отсутствие токсических проявлений препарата, увеличение продолжительности и улучшения качества жизни больных с глиобластомами, получавших лечение низкими концентрациями верапамила гидрохлорида в отдаленный послеоперационный период.

Раскрытие информации

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этические нормы

Все процедуры, выполненные участниками в ходе исследования, соответствуют этическим стандартам конституционального и национального комитетов по этике, Хельсинкской декларации 1964 г. и более поздним ее поправкам или аналогичным этическим стандартам.

Информированное согласие

Информированное согласие получено от каждого участника, включенного в исследование.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

References

1. Matsko DE. Neyrokhirurgicheskaya patologiya. Rukovodstvo. St. Petersburg: RNKHI im. prof. AL Polenova. 2012. Russian.
2. Zozulya YuA, Vasil'yeva IG, Glavatskiy AY, Rozumenko VD, Lisyanii NI, Gridina NY. Sovremenniyeh tekhnologii konservativnogo lecheniya gliom. In: Zozulya YuA, editor. Gliomy golovnogo mozga. Kiev: UIPK "EeksOb"; 2007. P.383-509. Russian.
3. Luchnik AN. [A common link in the mechanism of the self-maintenance of malignant growth: the syndrome of the nonhealing wound]. Ontogenez. 2000 May-Jun;31(3):227-31. Russian. PubMed PMID: 10867938.
4. Schwarzburd PM. [Chronic inflammation increases risk of epithelial neoplasia by inducing precancerous microenvironment: an evaluation of pathways of dysregulation]. Vopr Onkol. 2006;52(2):137-44. Russian. PubMed PMID: 17195636.
5. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008 Jul; 454 (7203):436-44. doi: 10.1038/nature07205. PubMed PMID: 18650914.
6. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. Oncogene. 2008 Oct 6;27(45):5904-12. doi: 10.1038/onc.2008.271. PubMed PMID: 18836471; PubMed Central PMCID: PMC3689267.
7. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. Nat Rev Cancer. 2002 Jun;2(6):442-54. doi: 10.1038/nrc822. PubMed PMID: 12189386.
8. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. Nat Rev Cancer. 2009 Apr;9(4):265-73. doi: 10.1038/nrc2620. PubMed PMID: 19262571.
9. Gridina N, Maslov V, Ushenin Yu. Tumor-Associated Inflammation and Brain Gliomas. Saarbrücken, Lambert Academic Publishing; 2013. 196 p. Russian.
10. Takano T, Lin JH, Arcuino G, Gao Q, Yang J, Nedergaard M. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. Nat Med. 2001 Sep;7(9):1010-5. doi: 10.1038/nm0901-1010. PubMed PMID: 11533703.
11. Fu YS, Lin YY, Chou SC, Tsai TH, Kao LS, Hsu SY, Cheng FC, Shih YH, Cheng H, Fu YY, Wang JY. Tetramethylpyrazine inhibits activities of glioma cells and glutamate neuroexcitotoxicity: potential therapeutic application for treatment of gliomas. Neuro Oncol. 2008 Apr; 10 (2): 139-52. doi: 10.1215/15228517-2007-051. PubMed PMID: 18314418; PubMed Central PMCID: PMC2613816.
12. Gridina NY. Utilizing SPR as a novel technique to measure cell aggregation for ketamine treated brain gliomas. Cancer and Oncology Research. 2013 Jul;1(1):1-5. doi: 10.13189/cor.2013.010101.
13. Clements JD, Lester RA, Tong G, Jahr CE, Westbrook GL. The time course of glutamate in the synaptic cleft. Science. 1992 Nov 27;258(5087):1498-501. doi: 10.1126/science.1359647. PubMed PMID: 1359647.
14. Davydova ON, Boldyrev AA. Glutamate receptors in neuronal and immune system cells. Ann Klin Eksp Nevrol. 2007;(4):28-34. Russian.
15. Gridina NY, Shvachko LP, Draguntsova NG. Tumor-Associated Inflammation Mechanisms Correction by Verapamil at Brain Gliomas Progression. Eur J Pharmaceutical Med Res (EJPMR). 2016;3(8):73-78. Available from: https://www.ejpmr.com/admin/assets/article_issue/1469854979.pdf
16. Medyanik IA. New approaches to early diagnosis and treatment tactics for malignant brain tumors (clinical and experimental research) [dissertation]. Nizhny Novgorod: VA Almazov North-West Federal Medical Research Center; 2016. Russian.
17. Karpov IuA, Soboleva GN. [Calcium antagonists--the first-line preparations in modern cardiology (II)]. Ter Arkh. 1997;69(1):74-8. Russian. PubMed PMID: 9163060.
18. Mokhort NA, Seredinskaya NN, Bobkova LS. Calcium antagonists: prospects for new medical preparations development (review of literature). Journal of AMS of Ukraine. 2003;9(1):15-27. Russian.
19. Soybir G, Köksoy F, Koyuncu H, Yalçın O, Köse H, Topuzlu C. Chemoprevention of DMBA-induced mammary gland carcinogenesis--preventive effects of free oxygen radical scavengers. Breast Cancer Res Treat. 1998 Jul;50(2):193-9. doi: 10.1023/a:1005701116297. PubMed PMID: 9822224.
20. Dunn AJ, Faust J, Krowech G. Evidence on the carcinogenicity of verapamil. California: OEHHA; 2004. 45 p. Available from: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/chemicals/hidverapamil.pdf>
21. Helson L. Calcium channel blocker enhancement of anticancer drug cytotoxicity - a review. Cancer Drug Deliv. 1984;1(4):353-61. doi: 10.1089/cdd.1984.1.353. PubMed PMID: 6100477.
22. Gridina NYa, Maslov VP, Kotovsky VY, Draguntsova NG. Peculiarities of the Spectrum of Chromosome Aberrations in the Peripheral Blood Lymphocytes in Cases of Brain Gliomas and their Correction with Verapamil and Ketamine. Scholar Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS). 2015 Sep;3(6A):2156-2160. Available from: <http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2015/09/SJAMS-36A-2156-2160.pdf>