

УДК 616-036.22+578.834.1+621.386.8+615.849.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.2.2023.88>Гладких Ф.В.^{1,2}, Кошурба І.В.^{2,3}, Кулініч Г.В.¹¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна³Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», м. Чернівці, Україна

Низькодозова променева терапія при COVID-19

Резюме. Актуальність. Променева терапія (ПТ) є однією з найефективніших лікувальних тактик у хворих зі злякисними новоутвореннями, а також відіграє важливу роль у лікуванні неонкологічних захворювань. Пандемія COVID-19 спонукала до перегляду давно забутої ідеї використання низькодозової променевої терапії (НДПТ) у пацієнтів із частковою та інтерстиціальною пневмонією. Історично склалося так, що з 1905 р. до середини 1940-х років НДПТ використовувалась для лікування пневмоній, і дані свідчать про те, що це могло підвищити виживання й забезпечити швидке полегшення респіраторних симптомів. **Мета:** узагальнити сучасні відомості щодо можливості застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). **Матеріали та методи.** Виконано підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про можливість застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на COVID-19. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: COVID-19, низькодозова променева терапія. На другому етапі вивчались резюме статей і виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури і релевантність досліджень. **Результати.** Станом на 01.08.2023, за даними ClinicalTrials.gov, серед 9244 клінічних досліджень, асоційованих з COVID-19, проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, у які вже залучено 1038 пацієнтів. Найбільша кількість досліджень проводиться в країнах Європи. Було показано, що НДПТ вибірково послаблює окиснювальний стрес щодо запального подразника й інгібує шлях продукції оксиду азоту. Це може сприяти його протизапальній дії та ефекту на судини. У той же час індукується гемоксигеназа-1 та інші антиоксиданти, опосередковані Nrf2, що є основним регулятором ендогенних антиоксидантних, антистресових, анальгетичних реакцій, а також тісно пов'язане з нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатом і метаболічним шляхом пентозофосфату. Nrf2 може бути вирішальним для полегшення болю, пов'язаного з утворенням набряку та, імовірно, є головним гравцем у ефектах НДПТ, тоді як прямі функціональні ефекти низької дози радіації на автономну нервову систему і ноцицепцію, імовірно, менші. **Висновки.** З 1905 до 1946 р. дослідники опублікували результати понад 15 клінічних досліджень ефективності рентгенотерапії при запальних захворюваннях легень, які охопили понад 850 пацієнтів і продемонстрували високу лікувальну ефективність ПТ при вказаній патології. На сьогодні у світі проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, у які вже залучено 1038 пацієнтів. Ризик індукованого радіацією раку легень і молочної залози для 25-річної жінки, яка піддалася опроміненню всієї грудної клітки 1 Гр, може досягати 5,9 і 5,5 % відповідно.

Ключові слова: променева терапія; низькодозова променева терапія; COVID-19; атипова пневмонія; запалення; протизапальна дія

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Гладких Ф.В., Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com, тел.: +38 (099) 782-78-72

For correspondence: Hladkykh F.V., State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Pushkinska st., 82, Kharkiv, 61024, Ukraine; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com, tel.: +38 (099) 782-78-72

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Променева терапія (ПТ) на сьогодні є однією з найефективніших лікувальних тактик у хворих зі злоякісними новоутвореннями. У той же час вона відіграє не менш важливу роль у лікуванні неонкологічних захворювань. Добре відомо про ефективність ПТ у лікуванні пацієнтів з хірургічною патологією (гідроаденіт, флегмона, парапроктит, мастит тощо), неврологічними розладами (невралгія, радикуліт тощо), хворобами опорно-рухової системи (плантарний фасциїт, артрит тощо), шкіри та ін. [1, 2].

Зацікавленість щодо ефективності рентгеновського опромінення в лікуванні захворювань запального й інфекційного генезу сформувалась у радіологічному товаристві на початку ХХ ст. [3, 4]. На той час повідомлялось про ефективність рентгенотерапії при лікуванні хворих на паротит, бешихове запалення, карбункули, туберкульоз, мастит, абсцеси, анкілозуючий спондиліт, панарицій, екзему, псоріаз, актиномікоз, пароніхій, отит, синусит, артрит, анаеробну гангрену, інфекції внутрішнього вуха тощо, що стало підґрунтям для спроб лікування радіотерапією хворих на пневмонію, смертність від якої на той час (1930 р.) сягала 30 % [3–7].

11 березня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила коронавірусну хворобу (COVID-19) світовою пандемією, а COVID-19-асоційований гострий респіраторний дистрес-синдромом (ГРДС) став глобальною і надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я [8]. Пандемія COVID-19 спонукала до перегляду давно забутої ідеї використання *низькодозової променевої терапії (НДПТ)* у пацієнтів із частковою та інтерстиціальною пневмонією. Історично склалося так, що з 1905 р. до середини 1940-х років НДПТ використовувалась для лікування пневмоній, і дані свідчать про те, що це могло підвищити виживання і забезпечити швидке полегшення респіраторних симптомів, проте після розробки антибактеріальних і протизапальних засобів НДПТ була витіснена ними. Однак відсутність ефективної фармакотерапії проти SARS-CoV-2 спонукала до перегляду цієї старої парадигми [9].

Мета дослідження: узагальнити сучасні відомості щодо можливості застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19).

Матеріали та методи

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>) і Google Scholar (<https://scholar.google.com>), у яких висвітлювались відомості про можливості застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: COVID-19, низькодозова променева терапія. На другому етапі вивчались резюме статей і виключа-

лись публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання 2022–2024 рр., наукові керівники — директор інституту, доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський і доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Результати та обговорення

Історичні віхи становлення клінічного застосування радіотерапії у лікуванні хворих на запальні захворювання легень у період 1905–1945 рр.

Перше повідомлення про використання рентгеновських променів для лікування пацієнтів із пневмонією датоване 1905 р., його авторам були J.H. Musser і D.L. Edsall з Університету Пенсільванії [10]. У 1916 р. A.J. Quimby і W.A. Quimby [11] повідомили про успішне лікування 12 хворих на пневмонію. У 1924 р. L. Heidenhain і C. Fried [12] провели дослідження впливу рентгеновських променів на клінічний перебіг пневмонії. Вони повідомили про 243 випадки гострих і підгострих інфекцій багатьох типів, які лікували рентгеновським опроміненням. Дослідники показали, що рентгеновське лікування зменшує не тільки запалення, що спостерігається при карбункулах й фурункулах, але й запалення інших типів незалежно від локалізації та етіології. Про здатність рентгеновського лікування прискорити одужання дітей, хворих на пневмонію, у 1925 р. повідомив G.N. Krost [13] на підставі обстеження 5 хворих з частковою пневмонією, 5 пацієнтів, хворих на бронхопневмонію, і 2 хворих з комбінованими ураженнями легень. 11 з 12 дітей продемонстрували помітне поліпшення стану після рентгенотерапії. Припущення про те, що діагностичне рентгеновське випромінювання може ініціювати процес загоєння при гострому мастоїдиті, було висловлено R. Schillinger у 1924 р., хоча він не повідомляв про це в літературі до 1932 р. [14]. Більше за обсягом дослідження було проведене E.V. Powell і співавт. [15, 16] й опубліковане у 1938 р., воно включало 231 пацієнта з частковою пневмонією і бронхопневмонією, серед яких рівень смертності становив приблизно 5 і 13 % відповідно, що було значно нижче порівняно з рівнем смертності без рентгеновського лікування.

У 1943 р. A. Oppenheimer [17] повідомив про застосування ним ПТ для лікування 56 пацієнтів, які отримували 0,35–0,9 Гр за допомогою рентгеновського випромінювання 130–150 кВ. Ця серія випадків цікава тим, що пацієнти, які отримували лікування, протягом кількох днів після появи симптомів вірусної пневмо-

нії відзначали поліпшення, тоді як пацієнти, які мали симптоми протягом одного тижня, не мали подібного поліпшення і часто застосовували повторну ПТ. Примітно, що двоє пацієнтів із симптомами, які з'явилися за 16 днів до ПТ, не отримали ніякої користі від лікування. А. Орпенгеймер дійшов висновку, що «рентгенотерапія вірусної пневмонії корисна на ранніх стадіях захворювання» [18].

У 1943 р. Н.Л. Correll і І.І. Cowan повідомили про власний досвід лікування 155 пацієнтів з вірусною пневмонією [19]. Більшість пацієнтів отримували підтримуючу терапію самостійно або лікувалися антибіотиками. Середня тривалість хвороби становила приблизно 12 днів. Підгрупа з 23 пацієнтів отримала 1,12 Гр рентгенівського випромінювання на уражену частку легень, яку повторили через 24 год у більшості пацієнтів, оскільки не було задовільної клінічної відповіді. У цій підгрупі пацієнтів середня тривалість хвороби становила 8,4 дня [18].

Загалом з 1905 до 1946 р. дослідники опублікували результати понад 15 клінічних досліджень ефективності рентгенотерапії при запальних захворюваннях легень, які охоплювали понад 850 пацієнтів і продемонстрували високу лікувальну ефективність ПТ при вказаній патології [3]. Проте із сучасної точки зору до наведених вище досліджень періоду 1905–1946 рр. слід ставитися обережно. Порівняно з існуючими стандартами вони мають низький рівень доказовості, деякі охоплюють невелику кількість пацієнтів, а в багатьох випадках відсутні відповідні контрольні групи. Крім того, протягом понад 70 років не було опубліковано жодного звіту про застосування НДПТ у хворих на пневмонії. Однак спільні висновки цих досліджень полягають у тому, що ПТ слід проводити на ранніх стадіях розвитку запалення, а ефективна доза коливається між 0,1 і 1,0 Гр [20].

Е.І. Calabrese і співавт. зазначали, що, незважаючи на той факт, що рентгенівське випромінювання використовувалося зі значним успіхом у лікуванні пневмонії з середини 1920-х до середини 1940-х років з повідомленнями про адекватні методологічні процедури, подальшим кроком має бути створення цілеспрямованої програми клінічних досліджень, які могли б оцінити використання рентгенівської терапії пневмонії як допоміжного лікування для пацієнтів з високим ризиком ускладнень [3].

Зниження зацікавленості лікарів до застосування ПТ у лікуванні запальних захворювань легень вочевидь пов'язане з початком ери сульфаніламідних препаратів — у 1935 р. Р. Domagk відкрив антибактеріальну активність прontosилу, який метаболізується до сульфаніаміду (стрептоциду) [21]. Знеболюючому й протизапальному ефектам ПТ майже перестали приділяти увагу після становлення нестероїдних протизапальних препаратів як самостійної групи лікарських засобів — у 1922 р. на ринку з'явився анальгін (метамізол натрію), у 1948 р. — фенілбутазон (бутадіон). Додатковою перешкодою щодо широкого застосування ПТ стала відсутність задовільних пояснень механізму дії вказаної методики лікування. Разом з тим негативний вплив на формування спектра показань до ПТ мало і становлен-

ня вчення про променеву токсичність — побоювання розвитку пошкоджень тканин і канцерогенезу [22, 23].

Пандемія COVID-19 уразила населення всіх країн світу. Незважаючи на те, що більшість інфікованих людей відчували легкі респіраторні симптоми або їх взагалі не було, у пацієнтів старшого віку (65 років та старші) із супутньою патологією COVID-19 може викликати тяжке запалення легень, що призводить до ГРДС, дихальної недостатності та смерті, незважаючи на проведення штучної вентиляції легень [24]. Станом на 01.08.2023 ВООЗ повідомила про понад 769 млн підтверджених випадків COVID-19, у тому числі про понад 6,9 млн смертей (<https://covid19.who.int>). Існуючих терапевтичних підходів для пацієнтів з COVID-19 й досі недостатньо, що призводить до високої летальності. Незважаючи на те, що щеплення доступні в усіх країнах, залишаються високими поширеність і смертність, швидко з'являються нові варіанти SARS-CoV-2 — усе це постійно поширюватиме його і загрожуватиме світу [25].

Інфекція COVID-19 відрізняється часовою послідовністю, у якій після початкової фази реплікації вірусу невеликий відсоток пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 хворіли на серйозну форму пневмонії через порушення регуляції імунної відповіді, яка запускає масивне вивільнення цитокінів [26]. Надмірна запальна реакція, що розвивається через залучення і накопичення імунних клітин у легеневій паренхімі, призводить до ГРДС [27–29]. Вважається, що інтенсивне запалення при COVID-19, яке спостерігається в легеневій паренхімі, зумовлене запальним каскадом, характеризується підвищенням утворення інтерлейкіну-1 (IL-1), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерлейкіну-6 (IL-6) і запальних макрофагів M1 [24].

Варто зазначити, що лікування інфекцій і запальних станів є найбільш ефективним, якщо використовуються саме малі або помірні дози радіації, що свідчить про те, що радіація може мати протизапальну дію в межах певного діапазону доз, які відрізняються від діапазону доз при ПТ раку, коли метою є знищення клітин і обираються найвищі дози, які може перенести нормальна тканина [30]. Сучасні стандарти ПТ локалізованих солідних ракових пухлин передбачають застосування комп'ютеризованих 3D-систем планування лікування, які підтримують стратегії, засновані на ПТ з модуляцією інтенсивності, мінімізуючи токсичність для суміжних тканин [23]. У лікуванні злоякісних пухлин класично застосовують фракціонований підхід до ПТ, при якому сумарна доза радіації поділяється на фракції. Найбільш поширеною схемою є фракціонування по 1,8–2,0 Гр 5 днів на тиждень протягом кількох тижнів [31, 32].

Рекомендації перших дослідників щодо дозування радіації для лікування інфекцій зазвичай вказують на 5–50 % мінімальної еритематозної дози для шкірних реакцій на 7–10-й день, яка знаходиться в діапазоні 0,3–3 Гр. По суті, був задіяний закон Арндта — Шульца (Rudolf Arndt і Hugo Schulz) про біомодуляцію, який стверджує: **мінімальні дози стимулюють, середні дози гальмують або пригнічують, а великі дози руйнують клітинну активність** [6].

Задовго до того, як високі дози ПТ стали стандартним методом лікування раку, НДПТ застосовували для лікування доброякісних захворювань саме через її протизапальний ефект [24]. Із середини ХХ ст. НДПТ дедалі більше обмежується лікуванням больових синдромів при дегенеративних захворюваннях суглобів, переважно в людей похилого віку, особливо у випадках, коли нестероїдні протизапальні засоби або кортикостероїди не є ефективними. У більшості випадків це остеоартрит суглобів, плечолопатковий періартрит, епіконділіт плеча і підшовний фасціїт з меншим акцентом на інфекціях, і це лікування виконується в основному в Німеччині та країнах Східної Європи [6, 34, 35].

У контексті радіаційного захисту «низька доза» означає 0,1 Гр або менше. Однак у сфері радіаційної онкології, де частка добової дози зазвичай становить 2 Гр, 6 тижнів терапії дають загальну дозу 60 Гр (2 Гр/день × 5 днів/тиждень × 6 тижнів), 1,0 Гр за один раз вважається низькою дозою [3]. Ефекти НДПТ відрізняються від високодозового опромінення: останнє викликає значне пошкодження ДНК, загибель клітин, пошкодження органів і навіть може спричинити гостру променевою хворобу. Навпаки, НДПТ, особливо при 0,1 Гр або менше, не викликає вищезазначеного ефекту. НДПТ має стимулюючий вплив на відновлення ДНК, антистресові білки й шляхи апоптоїчної смерті клітин, при цьому намагаються зменшити геномну нестабільність як генотоксичний ефект випромінювання. Усе це лежить в основі двох лікувально-значущих властивостей НДПТ: *гормеzisу*, який стимулює функцію клітин і клітинних сигнальних шляхів, і *адаптивної реакції*, яка є розвитком стійкості до наступного хімічного або фізичного стресу [33].

Для найкращої терапевтичної ефективності Е.С. Calabrese і співавт. рекомендовано діапазон доз від 0,2 до 2 Гр. На думку дослідників, ця НДПТ виявляється найбільш ефективною під час гострого захворювання, коли цитокіни досягають свого піку. За словами авторів, хворі на COVID-19 повинні отримувати разову сумарну дозу 0,3–0,5 Гр [36]. Хоча НДПТ не впливає на патоген-

ність вірусу, вона покращує ефективність протівірусної імунної відповіді [37, 38]. Радіація, на думку експертів, має більш локальний вплив на організм, ніж інші фармакологічні методи лікування зі значною системною дією. Локальне низькодозове опромінення легень значно зменшує запалення і тяжкість захворювання на ранніх і середніх стадіях інфекції SARS-CoV-2. Також було показано, що НДПТ посилює специфічні для вірусу імунні властивості, такі як активність природних кілерів (NK-клітин) і вироблення інтерферону [39].

D.N. Sharma встановив, що при НДПТ у 10 пацієнтів при впливі на обидві легені дозою 0,7 Гр одноразовою фракцією (NCT04394793) спостерігали 90,0 % клінічної відповіді. У жодного пацієнта не виявлено ознак гострої радіаційної токсичності [40].

У дослідженні A. Ameri (NCT04390412) у 10 пацієнтів з помірною пневмонією COVID-19, яких лікували НДПТ з одноразовою фракцією 0,5 або 1,0 Гр разом із лікуванням за національним протоколом, середнє поліпшення рівня SpO₂ на 1-й і 2-й дні після ПТ становило 2,4 ± 4,8 % і 3,6 ± 6,1 % відповідно з поліпшенням у 9 пацієнтів через 1 день [41].

У дослідженні N. Sanmamed (NCT-04420390) [42] 9 пацієнтів отримували опромінення 1,0 Гр на весь об'єм легень одноразово. Встановлено, що індекс SAFI (SatO₂/FiO₂) значно покращився через 72 години і тиждень після НДПТ (p = 0,01).

Загалом станом на 01.08.2023, за даними ClinicalTrials.gov, серед **9244 клінічних досліджень, асоційованих з COVID-19**, проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19 (табл. 1, рис. 1), у які вже залучено 1038 пацієнтів. Найбільша кількість досліджень проводиться в країнах Європи (рис. 2).

Сучасні уявлення про терапевтичні механізми НДПТ у хворих на COVID-19

НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, очевидно, може мати унікальні переваги, що впливають з її успішної історії лікування запальних захворювань і невиліковної пневмонії [44, 45]:

1) НДПТ може націлюватися на запалені ділянки, наприклад легені, тоді як протівірусні, протизапальні препарати й статини є системними препаратами, які впливають на весь організм;

2) переваги НДПТ перевищують ризик довгострокових наслідків у випадку тяжкохворих пацієнтів із COVID-19;

3) НДПТ менш імовірно спричинить мутацію вірусу, стійку до ліків, порівняно з протівірусними препаратами.

Хоча клінічні результати НДПТ для пацієнтів з COVID-19 є багатообіцяючими, конкретні механізми її імунomodуючої дії залишаються не до

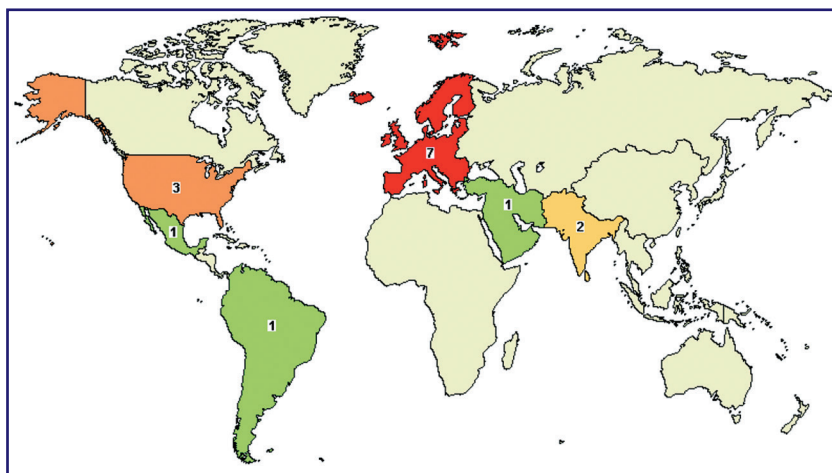


Рисунок 1. Карта клінічних досліджень ефективності низькодозової променевої терапії у хворих на COVID-19 (позначено 15 досліджень за даними ClinicalTrials.gov станом на 01.08.2023)

Примітка: загальна кількість клінічних досліджень 16 (у дослідженні NCT05694962 не вказано дослідницьку установу та її розташування).

Таблиця 1. Характеристика поточних клінічних досліджень ефективності низькодозової променевої терапії у хворих на COVID-19 (за даними ClinicalTrials.gov станом на 01.08.2023)

№ з/п	Номер дослідження	Назва клінічного дослідження	Назва установи (регіон, країна)	Термін дослідження	Кількість залучених пацієнтів	Вік, років	Доза ПТ, Гр [43]
1	2	3	4	5	6	7	8
1	NCT04394793	Низька доза променевої терапії при пневмонії COVID-19	All-India Institute of Medical Sciences (<i>Delhi, India</i>)	13.06.2020–09.2020	10	18+	0,7
2	NCT05694962	Низькодозова променева терапія при тяжкій пневмонії COVID-19	Немає даних	01.2023–12.2024	40	40–85	Немає даних
3	NCT04904783	Низькодозова променева терапія легень при помірному пневмонії COVID-19: пілотне дослідження типу «випадок — контроль»	Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences (<i>Maharashtra, India</i>)	01.06.2021–31.12.2021	20	50+	0,5
4	NCT04433949	Найкраща підтримуюча терапія з низькою дозою променевої терапії цілих легень або без неї для лікування COVID-19	Winship Cancer Institute (<i>Georgia, USA</i>)	12.06.2020–30.05.2023	52	50+	До 1,0
5	NCT04598581	Низькодозова променева терапія для тяжкого гострого респіраторного синдрому, асоційованого з Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), COVID-19	Basel University Hospital (<i>Basel, Switzerland</i>)	02.11.2020–09.04.2021	22	40+	1,0
6	NCT04427566	Низькодозова променева терапія цілих легень для пацієнтів з COVID-19 і респіраторним компромісом	Ohio State University Medical Center (<i>Ohio, USA</i>)	23.07.2020–31.12.2021	24	18+	0,8
7	NCT04534790	Протизапальний ефект низьких доз опромінення легень при пневмонії COVID-19	Social Secure Mexican Institute Leon (<i>Guanajuato, Mexico</i>)	24.07.2020–08.01.2021	30	18–100	1,0
8	NCT04493294	Низькодозова променева терапія цілих легень для літніх пацієнтів із пневмонією COVID-19	Cantonal hospital Graubunden (<i>Chur, Switzerland</i>)	11.2020–12.2021	500	65+	Немає даних
9	NCT04377477	Низька доза променевої терапії легень при пневмонії COVID-19 (COLOR-19)	ASST Spedali Civili (<i>Brescia, Italy</i>)	10.05.2023–30.08.2022	30	50+	0,7
10	NCT04420390	Низькодозова променева терапія пневмонії COVID-19	Hospital Clínico San Carlos (<i>Madrid, Spain</i>)	01.05.2020–08.09.2020	41	60+	До 1,0
11	NCT04414293	Низькі дози легеневого опромінення у пацієнтів з інфекцією COVID-19 з поганим прогнозом	Hospital Provincial de Castellon (<i>Castellon, Spain</i>)	01.10.2020–31.12.2021	41	65+	Немає даних

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
12	NCT04394182	Надзвичайно низькі дози радіаційної терапії COVID-19	1. Hospital La Milagrosa, Genesis Care (Madrid, Spain) 2. Hospital Vithas Valencia Consuelo (Valencia, Spain)	21.04.2020–21.03.2022	15	18–120	0,8
13	NCT04390412	Низькодозна радіотерапія при пневмонії COVID-19	Imam Hossein Hospital Tehran (Iran, Islamic Republic)	04.05.2020–12.2020	5	60+	0,5–1,0
14	NCT04572412	Низькодозна променева терапія легень для лікування пневмонії COVID-19	Lancashire Teaching Hospitals (Preston, United Kingdom)	25.11.2020–30.06.2022	2	50+	0,5
15	NCT04466683	Низькодозна радіотерапія для пацієнтів із пневмонією SARS-CoV-2 (COVID-19)	1. Boca Raton Regional Hospital Lynn Cancer Institute (Florida, USA) 2. Miami Cancer Institute (Florida, USA) 3. Loyola University Chicago (Illinois, USA) 4. Indiana University School of Medicine (Indiana, USA) 5. Lowell General Hospital Cancer Center (Massachusetts, USA) 6. Beaumont Hospital (Michigan, USA) 7. Ohio State University James Cancer Hospital (Columbus, Ohio, USA) 8. Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia)	28.08.2020–31.12.2022	100	50+	0,35–1,0
16	NCT04380818	Низькодозна протизапальна променева терапія для лікування пневмонії, викликані COVID-19	1. Hospital Sant Joan de Reus (Tarragona, Spain) 2. Hospital Del Mar (Barcelona, Spain) 3. Hospital Universitario Madrid Sancharro (Madrid, Spain)	05.06.2020–01.11.2021	106	18–99	0,5

кінця з'ясованими [43]. Різні механізми можуть брати участь у зменшенні запалення за допомогою іонізуючого випромінювання, включно з індукцією апоптозу в імунних клітинах, секрецією протизапальних факторів і зниженням функції макрофагів [44]. Було визнано, що НДПТ не викликає панцитопенії або імуносупресії після лікування і не призводить до погіршення імунної активації або сповільнення кліренсу вірусу [46].

За даними D. Schae [23], на сьогодні запропоновано кілька механізмів дії НДПТ, деякі з яких можуть виявитися окремими аспектами єдиної комплексної реакції. По-перше, активація ендотеліальних клітин і їхня здатність зв'язувати лейкоцити є результатом двофазної відповіді на опромінення. Це корелює з підвищенням виділення або зниженням експресії селективних і продукцією протизапальних цитокінів [20].

Запалення та інфекція швидко порушують окисно-відновний гомеостаз через утворення активних форм кисню, властивість, спільну з іонізуючою радіацією. Це забезпечує можливий зв'язок для взаємодії. Такі окиснювально-відновні зсуви тісно пов'язані зі змінами метаболічного шляху і генерують сигнальні петлі окисидант-антиоксидант, які постійно відстежують окисно-відновний стан і повторюються для відновлення гомеостазу [48]. Крім того, надмірне запалення може викликати дисбаланс у транскapілярно-інтерстиціальній системі обміну рідини, що призводить до накопичення тканинної рідини і набряку [49]. Було показано, що НДПТ вибірково послаблює окиснювальний стрес до запального подразника [50] та інгібує шлях продукції оксиду азоту (NO) [51]. Це може сприяти його протизапальній дії та ефекту на судини. У той же час індукується гемоксигеназа-1 та інші антиоксиданти, опосередковані Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor-2*) [52, 53]. Nrf2 є основним регулятором ендогенних антиоксидантних, антистресових, анагетичних реакцій, а також тісно пов'язаний з нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатом і метаболічним шляхом пентозофосфату. Nrf2 може бути вирішальним для полегшення болю, пов'язаного з утворенням набряку [54] і, ймовірно, є головним гравцем в ефектах НДПТ, тоді як прямі функціональні ефекти низької дози радіації на автономну нервову систему і ноцицепцію, ймовірно, менші [55].

Обмеження й ризику застосування НДПТ у хворих на COVID-19

С.Р. Hanna та співавт. [58] опублікували узагальнені відомості щодо ставлення клініцистів до використан-

ня НДПТ при COVID-19, сфокусувавшись на обмеженнях зазначеного лікувального підходу. Дослідники зазначають, що хоча інфраструктура ПТ добре розвинута в багатьох країнах, проте не завжди наявні логістичні зв'язки з підрозділами інтенсивної терапії, тому можливості для лікування додаткових пацієнтів, які не мають раку, можуть бути обмеженими.

Попри послаблення симптомів COVID-19 при відносно низьких дозах ПТ виникає наукове й громадське занепокоєння щодо довгострокових побічних ефектів. Існує думка, що радіаційне опромінення спричинить довгострокові несприятливі наслідки, включно з ефектами сторонніх спостерігачів, окиснювальним стресом, хронічними запальними реакціями, цитотоксичністю, геномною нестабільністю і, зрештою, раком і дегенеративними станами [43, 56, 57].

На особливу увагу заслуговують дослідження D.G. Kirsch і співавт. (2020) [18], які оцінили довгочасні ризики індукції раку і смерті від раку внаслідок радіаційного опромінення при НДПТ усїєї грудної клітки дозою 0,5–1,0 Гр для пацієнтів з COVID-19. Модельні оцінки базувались на змішаній моделі передачі ризику між популяціями, яка враховує зважені внески адитив-



Рисунок 2. Карта клінічних досліджень ефективності низькодозової променевої терапії у хворих на COVID-19 у Європі (за даними *ClinicalTrials.gov* станом на 01.08.2023)

них і мультиплікативних моделей тканинних ризиків відповідно до методів. Ризики розвитку раку легень, молочної залози і стравоходу оцінювали для доз ураження органів 0,5 і 1 Гр для пацієнтів жіночої та чоловічої статі у віці опромінення 25, 45 і 65 років. Дослідники встановили, що ризик індукованого радіацією раку легень і молочної залози для 25-річної жінки, яка піддалася опроміненню всієї грудної клітки дозою 1 Гр, може досягати 5,9 і 5,5 % відповідно. Для 25-річного чоловіка ризик раку стравоходу, спричиненого радіацією, може досягати 0,32 %. Ризик різко знижується з віком для раку молочної залози і меншою мірою — для раку легень і стравоходу.

Окрім ризику раку, було показано, що низькі дози іонізуючого випромінювання збільшують ризики захворювань системи кровообігу протягом життя — ризик ішемічної хвороби серця становить приблизно одну третину ризику раку легень, що вказує на важливий додатковий компонент ризику, крім ризиків раку [18].

Висновки

1. З 1905 до 1946 р. дослідники опублікували результати понад 15 клінічних досліджень ефективності рентгенотерапії при запальних захворюваннях легень, які охопили понад 850 пацієнтів і продемонстрували високу лікувальну ефективність ПТ при вказаній патології. Спільність результатів цих досліджень полягає в тому, що ПТ слід проводити на ранніх стадіях розвитку запалення, а ефективність дози коливається між 0,1 і 1,0 Гр. Зниження зацікавленості лікарів до застосування ПТ у лікуванні запальних захворювань легень вочевидь пов'язане з початком ери антибактеріальних і протизапальних засобів. Однак відсутність ефективної фармакотерапії проти SARS-CoV-2 спонукала до перегляду цієї парадигми.

2. Станом на 01.08.2023, за даними ClinicalTrials.gov, серед 9244 клінічних досліджень, асоційованих з COVID-19, проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, у які вже залучено 1038 пацієнтів. Найбільша кількість досліджень проводиться в країнах Європи.

3. НДПТ вибірково послаблює окиснювальний стрес до запального подразника та інгібує шлях продукції оксиду азоту. Це може сприяти його протизапальній дії та ефекту на судини. У той же час індукується гемоксигеназа-1 та інші антиоксиданти, опосередковані Nrf2, що є основним регулятором ендогенних антиоксидантних, антистресових, анагетичних реакцій, а також тісно пов'язане з нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатом і метаболічним шляхом пентозофосфату. Nrf2 може бути вирішальним для полегшення болю, пов'язаного з утворенням набряку і, ймовірно, є головним гравцем у ефектах НДПТ, тоді як прямі функціональні ефекти низької дози радіації на автономну нервову систему і ноцицепцію, ймовірно, менші.

4. Ризик індукованого радіацією раку легень і молочної залози для 25-річної жінки, яка піддалася опроміненню всієї грудної клітки дозою 1 Гр, може досягати

5,9 і 5,5 % відповідно. Для 25-річного чоловіка ризик раку стравоходу, спричиненого радіацією, може досягати 0,32 %. Окрім ризику раку було показано, що низькі дози іонізуючого випромінювання збільшують ризики захворювань системи кровообігу протягом життя — ризик ішемічної хвороби серця становить приблизно одну третину ризику раку легень.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані вказують на доцільність проведення в Україні клінічних досліджень ефективності променевої терапії у хворих на COVID-19.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання 2022–2024 рр., наукові керівники — директор Інституту, доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський і доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Внесок авторів. *Гладких Ф.В.* — ідея огляду, розробка дизайну дослідження та аналіз отриманих результатів, редагування тексту рукопису; *Кочурба І.В.* — підбір літературних джерел, написання тексту статті, формулювання висновків; *Кулініч Г.В.* — підбір літературних джерел, написання тексту статті.

Список літератури

- Liu W., Haley B., Kwasny M., Li J.-J., Grdina D., Paunesku T. et al. *The Effects of Radiation and Dose-Fractionation on Cancer and Non-Tumor Disease Development. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet] 2012. 9(12). 4688-703. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph9124688>.*
- Pereslegin I.A., Podliashchuk E.L., Ustinova V.F. [Problems and perspectives of radiotherapy of non-tumor diseases]. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii. 1990 Jan-Feb. (1). 54-58. PMID: 2195760.*
- Calabrese E.J., Dhawan G. *How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? Yale. J. Biol. Med. 2013 Dec 13. 86(4). 555-70. PMID: 24348219; PMCID: PMC3848110.*
- Desjardins A. *Radiotherapy of inflammatory conditions. Journal of the American Medical Association. 1931. 96. 401-408.*
- Pendergrass E.P., Hodes P.J. *Roentgen irradiation in the treatment of inflammations. Am. J. Roentgenol. 1941. 45(1). 74-106.*
- Schae D., McBride W.H. *Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2015 Sep. 12(9). 527-40. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.120. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122185; PMCID: PMC38396062.*
- Trott K.R. *Therapeutic effects of low radiation doses. Strahlenther. Onkol. 1994 Jan. 170(1). 1-12. PMID: 8303572.*
- Harapan B.N., Yoo H.J. *Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory*

- syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J. Neurol.* 2021 Sep. 268(9). 3059-3071. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33486564; PMCID: PMC7826147.
9. Venkatesulu B.P., Lester S., Hsieh C.E., Verma V., Sharon E., Ahmed M., Krishnan S. Low-Dose Radiation Therapy for COVID-19: Promises and Pitfalls. *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Nov 19. 5(1). pkaa103. doi: 10.1093/jncics/pkaa103. PMID: 33437924; PMCID: PMC7717342.
10. Musser J.H., Edsall D.L. A study of metabolism in leukaemia, under the influence of the x-ray. *Tr. A. Am. Physicians.* 1905. 20. 294-323.
11. Quimby A.J., Quimby W.A. Unresolved pneumonia: Successful treatment by roentgen ray. *New York Medical Journal.* 1916. 103. 681-683.
12. Heidenhain L., Fried C. Röntgenstrahlen und Entzündung (Roentgen irradiation in inflammations). *Archiv für Klinische Chirurgie.* 1924. 133. 624-665.
13. Krost G.N. Unresolved pneumonia in children. Treatment with roentgen ray. *American Journal of Diseases of Children.* 1925. 30(1). 57-71.
14. Schillinger R. The apparent herapeutic effect of the roentgen ray upon the clinical course of acute mastoiditis (preliminary report). *Radiology.* 1932. 18. 763-776.
15. Powell E.V. Roentgen therapy of lobar pneumonia. *Journal of the American Medical Association.* 1938. 110(1). 19-22.
16. Powell E.V. The treatment of acute pneumonias with roentgen rays. *Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy.* 1939. 41. 404-414.
17. Oppenheimer A. Roentgen therapy of interstitial pneumonia. *J. Pediatr.* 1943. 23. 534-538.
18. Kirsch D.G., Diehn M., Cucinotta F.A., Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother. Oncol.* 2020 Jun. 147. 217-220. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.060. Epub 2020 May 12. PMID: 32413531; PMCID: PMC7215144.
19. Correll H.L., Cowan I.I. Primary atypical pneumonia; analysis of the therapeutic results in 155 cases. *US Nav. M. Bull.* 1943. 41. 980-987.
20. Rödel F., Keilholz L., Herrmann M., Sauer R., Hildebrandt G. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 2007 Jun. 83(6). 357-66. doi: 10.1080/09553000701317358. PMID: 17487675.
21. Yazdankhah S., Lassen J., Midtvedt T., Solberg C.O. Historien om antibiotika [The history of antibiotics]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2013 Dec 10. 133(23-24). 2502-7. Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.13.0145. PMID: 24326504.
22. Bergmann M., Graham E.A. Pneumonectomy for severe irradiation damage of the lung. *J. Thorac. Surg.* 1951 Dec. 22(6). 549-67. PMID: 14898572.
23. Schaeue D., McBride W.H. Flying by the seat of our pants: is low dose radiation therapy for COVID-19 an option? *Int. J. Radiat. Biol.* 2020 Oct. 96(10). 1219-1223. doi: 10.1080/09553002.2020.1767314. Epub 2020 May 26. PMID: 32401694; PMCID: PMC7725653.
24. Lara P.C., Nguyen N.P., Macias-Verde D., Burgos-Burgos J., Arenas M., Zamagni A. et al. Whole-lung Low Dose Irradiation for SARS-Cov2 Induced Pneumonia in the Geriatric Population: An Old Effective Treatment for a New Disease? Recommendation of the International Geriatric Radiotherapy Group. *Aging Dis.* 2020 May 9. 11(3). 489-493. doi: 10.14336/AD.2020.0506. PMID: 32489696; PMCID: PMC7220282.
25. Arenas M., Piqué B., Torres-Royo L., Acosta J.C., Rodríguez-Tomás E., De Febrer G. et al. Treatment of COVID-19 pneumonia with low-dose radiotherapy plus standard of care versus standard of care alone in frail patients: The SEOR-GICOR IPACOVID comparative cohort trial. *Strahlenther. Onkol.* 2023 Mar 31. 1-10. doi: 10.1007/s00066-023-02067-9. Epub ahead of print. PMID: 37000224; PMCID: PMC10064634.
26. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20. 269-270. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
27. Fung T.S., Liu D.X. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Front. Microbiol.* 2014. 5. 296. doi: 10.3389/fmicb.2014.00296.
28. Forchette L., Sebastian W., Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr. Med. Sci.* 2021 Dec. 41(6). 1037-1051. doi: 10.1007/s11596-021-2395-1. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241776; PMCID: PMC8267225.
29. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jun. 20(6). 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672.
30. Trott K.R., Kamprad F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1999 Jun. 51(3). 197-203. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00066-3. PMID: 10435813.
31. Wilkins A., Melcher A., Somaiah N. Science in Focus: Biological Optimisation of Radiotherapy Fraction Size in an Era of Immune Oncology. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* 2018 Oct. 30(10). 605-608. doi: 10.1016/j.clon.2018.07.001. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30041845.
32. Gryazov A.B., Glavatskyi O.Ya., Chuvashova O.Yu., Kruchoch I.V., Griazov A.A., Starenkyi V.P. et al. Aspects of hypofractionation in modern radiation oncology. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology.* 2023. 31(2). 206-229. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>.
33. Dunlap N.E., van Berkel V., Cai L. COVID-19 and low-dose radiation therapy. *Radiat. Med. Prot.* 2021 Dec. 2(4). 139-145. doi: 10.1016/j.radmp.2021.09.004. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34522905; PMCID: PMC8429076.
34. Micke O., Seegenschmiedt M.H., Adamietz I.A., Kundt G., Fakhrian K., Schaefer U., Muecke R. German Cooperative Group on Radiotherapy for Nonmalignant Diseases (GCG-BD). Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017 Jul 15. 98(4). 958-963. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.012. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28258900.
35. Kriz J., Seegenschmiedt H.M., Bartels A., Micke O., Muecke R., Schaefer U., Haverkamp U., Eich H.T. Updated strategies in the treatment of benign diseases — a patterns of care study of the german cooperative group on benign diseases. *Adv. Radiat. Oncol.* 2018 Feb 26. 3(3). 240-244. doi: 10.1016/j.adro.2018.02.008. PMID: 30197936; PMCID: PMC6127969.
36. Calabrese E.J., Dhawan G., Kapoor R., Kozumbo W.J. Radiotherapy treatment of human inflammatory diseases and conditions: Optimal dose. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019 Aug. 38(8). 888-898. doi: 10.1177/0960327119846925. Epub 2019 May 6. PMID: 31060383.
37. Rödel F., Arenas M., Ott O.J., Fournier C., Georgakilas A.G., Tapio S., Trott K.R., Gaipl U.S. Low-dose radiation therapy for

- COVID-19 pneumopathy: what is the evidence? *Strahlenther. Onkol.* 2020 Aug. 196(8). 679-682. doi: 10.1007/s00066-020-01635-7. Epub 2020 May 9. PMID: 32388805; PMCID: PMC7211051.
38. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28. 395(10229). 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28. 395(10229). 1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
39. Yang G., Kong Q., Wang G., Jin H., Zhou L., Yu D. et al. Low-dose ionizing radiation induces direct activation of natural killer cells and provides a novel approach for adoptive cellular immunotherapy. *Cancer. Biother. Radiopharm.* 2014 Dec. 29(10). 428-34. doi: 10.1089/cbr.2014.1702. PMID: 25402754; PMCID: PMC4267769.
40. Sharma D.N., Guleria R., Wig N., Mohan A., Rath G., Subramani V. et al. Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: a pilot study. *Br. J. Radiol.* 2021 Oct 1. 94(1126). 20210187. doi: 10.1259/bjr.20210187. PMID: 34545760; PMCID: PMC9328067.
41. Ameri A., Ameri P., Rahnama N., Mokhtari M., Sedaghat M., Hadavand F. et al. Low-dose Whole-lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia. Final Results of a Pilot Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021. 109. 859-866. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.065.
42. Sanmamed N., Alcantara P., Cerezo E., Gaztañaga M., Cabello N., Gómez S. et al. Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary Report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021. 109. 880-885. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.049.
43. Yu J., Azzam E.I., Jadhav A.B., Wang Y. COVID-19: The Disease, the Immunological Challenges, the Treatment with Pharmaceuticals and Low-Dose Ionizing Radiation. *Cells.* 2021 Aug 27. 10(9). 2212. doi: 10.3390/cells10092212. PMID: 34571861; PMCID: PMC8470324.
44. Deloch L., Fuchs J., Rückert M., Fietkau R., Frey B., Gaip U.S. Low-Dose Irradiation Differentially Impacts Macrophage Phenotype in Dependence of Fibroblast-Like Synoviocytes and Radiation Dose. *J. Immunol. Res.* 2019. 2019. 1-11. doi: 10.1155/2019/3161750.
45. Mortazavi S.M.J., Kefayat A., Cai J. Low-dose radiation as a treatment for COVID-19 pneumonia: A threat or real opportunity? *Med. Phys.* 2020. 47. 3773-3776. doi: 10.1002/mp.14367.
46. Hess C., Buchwald Z., Stokes W., Nasti T., Switchenko J., Weinberg B. et al. Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with COVID-19-Related Pneumonia. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2020. 108. 1401. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.025.
47. Roedel F., Frey B., Gaip U., Keilholz L., Fournier C., Man-da K. et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr. Med. Chem.* 2012. 19(12). 1741-1750.
48. Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandez M.S., Xu Q., Griendling K.K. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ. Res.* 2018. 122(6). 877-902.
49. Wüig H. Pathophysiology of tissue fluid accumulation in inflammation. *J. Physiol.* 2011 Jun 15. 589 (Pt 12). 2945-53. doi: 10.1113/jphysiol.2011.206136. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21486781; PMCID: PMC3139078.
50. Schae D., Marples B., Trott K.R. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int. J. Radiat. Biol.* 2002. 78(7). 567-576.
51. Hildebrandt G., Seed M.P., Freemantle C.N., Alam C.A., Colville-Nash P.R., Trott K.R. Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue. *Strahlenther. Onkol.* 1998 Nov. 174(11). 580-8. doi: 10.1007/BF03038296. PMID: 9830440.
52. Bao L., Ma J., Chen G., Hou J., Hei T.K., Yu K.N., Han W. Role of heme oxygenase-1 in low dose radioadaptive response. *Redox Biol.* 2016. 8(8333). 333-340.
53. Rodrigues-Moreira S., Moreno S.G., Ghinatti G., Lewandowski D., Hoffschir F., Ferri F. et al. Low-dose irradiation promotes persistent oxidative stress and decreases self-renewal in hematopoietic stem cells. *Cell. Rep.* 2017. 20(13). 3199-3211.
54. Staurengo-Ferrari L., Badaro-Garcia S., Hohmann M.S.N., Manchope M.F., Zaninelli T.H., Casagrande R., Verri W.A. Contribution of Nrf2 modulation to the mechanism of action of analgesic and anti-inflammatory drugs in pre-clinical and clinical stages. *Front. Pharmacol.* 2018. 9(1536). 1536.
55. Trott K., Kamrad F., Hildebrandt G. Radiobiological Principles In: Seegenschmiedt M., Makoski H., Trott K., Brady L. Radiotherapy for non-malignant disorders. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. P. 3-27.
56. Azzam E.I., Jay-Gerin J.-P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012. 327. 48-60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
57. Spitz D.R., Azzam E.I., Li J.J., Gius D. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: A unifying concept in stress response biology. *Cancer Metastasis Rev.* 2004. 23. 311-322. doi: 10.1023/B:CANC.0000031769.14728.bc.
58. Hanna C.R., Robb K.A., Blyth K.G., Jones R.J., Chalmers A.J. Clinician Attitudes to Using Low-Dose Radiation Therapy to Treat COVID-19 Lung Disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021 Mar 15. 109(4). 886-890. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.003. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33309910; PMCID: PMC7726525.

Отримано/Received 15.08.2023

Рецензовано/Revised 18.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.09.2023 ■

Information about authors

Fedir Hladkykh, PhD in Health Care in specialty "Medicine", Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Junior Research fellow Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7924-4048

Ilia Koshurba, PhD, student in specialty "222 — Medicine" field of knowledge "22 — Health care" in the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine; Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koshurba@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4595-9245

Halyna Kulnich, PhD, Senior Researcher, Leading Researcher of Radiation Pathology and Palliative Care Group of Radiology Department, Head of Radiation Pathology and Palliative Care; Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kulnich.galina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0636-9621

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine. The work was performed as part of the departmental research work of the State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" "Development of individual approaches to carrying out antitumor therapy in patients who have suffered from COVID-19"; state registration number: 0121U112052, applied, implementation period 2022–2024, scientific leaders — director of the Institute, Dr. Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi, Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenkiy.

Authors' contribution. Hladkykh F.V. — participation in the development of the research design and analysis of the obtained results, editing of the manuscript text; Koshurba I.V. — yselection of literary sources, writing of the text of the article, formulation of conclusions; Kulinich H.V. — selection of literary sources, writing the text of the article.

F.V. Hladkykh^{1,2}, I.V. Koshurba^{2,3}, H.V. Kulinich¹

¹State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Communal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine

Low-dose radiation therapy for COVID-19

Abstract. Background. Radiation therapy is one of the most effective treatments in patients with malignant neoplasms, it also plays an important role in the treatment of non-oncological diseases. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has prompted a review of the long-forgotten idea of using low-dose radiation therapy (LDRT) in patients with lobar and interstitial pneumonia. Historically, from 1905 to the mid-1940s, LDRT was used to treat pneumonia, and evidence suggests that it might improve survival and provide rapid relief of respiratory symptoms. The purpose was to summarize current information about using low-dose radiation therapy in the treatment of patients with COVID-19. **Materials and methods.** A selection of publications was carried out, which covered information on the possibilities of using low-dose radiation therapy in the treatment of patients with COVID-19. At the first stage, a search was conducted for literary sources using the keywords: COVID-19, low-dose radiation therapy. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the reference list and research relevance. **Results.** As of August 1, 2023, according to ClinicalTrials.gov, among 9,244 clinical trials associated with COVID-19, sixteen are currently being conducted. They examine the effectiveness of LDRT in the treatment of patients with COVID-19 and already involve 1,038 patients. The largest number of studies is conducted in European countries. It

has been shown that LDRT selectively attenuates oxidative stress to an inflammatory stimulus and inhibits the nitric oxide production pathway. This may contribute to its anti-inflammatory and vascular effects. At the same time, heme oxygenase 1 and other antioxidants are induced, they are mediated by Nrf2, which is the main regulator of endogenous antioxidant, anti-stress, analgesic reactions, and is also closely related to nicotinamide adenine dinucleotide phosphate and the metabolic pathway of pentose phosphate. Nrf2 may be critical for pain relief associated with edema formation and possibly plays a major role in the effects of LDRT, whereas direct functional effects of low-dose radiation on the autonomic nervous system and nociception are likely to be smaller. **Conclusions.** From 1905 to 1946, researchers published the results of more than 15 clinical studies on the effectiveness of radiotherapy for inflammatory lung diseases, which included more than 850 patients and demonstrated the high therapeutic effectiveness of radiation therapy in the indicated pathology. Today, there are 16 ongoing clinical trials in the world devoted to the study of LDRT effectiveness in the treatment of patients with COVID-19, in which 1,038 patients have already been involved. The risk of radiation-induced lung and breast cancer in a 25-year-old woman exposed to 1 Gy whole chest radiation may be as high as 5.9 and 5.5 %, respectively.

Keywords: radiation therapy; low-dose radiation therapy; COVID-19; atypical pneumonia; inflammation; anti-inflammatory effect