

Література

1. Заболотний Д.І., Лукач Е.В., Латишевська Г.В. ЛОР-онкозахворюваність в деяких областях України та їх можливий зв'язок з аварією на ЧАЕС // *Актуальні питання мікрохірургії вуха та захворювань верхніх дихальних шляхів: Зб. наук. праць* – К., 1997. – С. 117–118.
2. Лукач Е.В. Проблеми ЛОР-онкології в Україні // *IX з'їзд оториноларингологів України: тези доп.* – К., 2000. – С. 272–273.
3. Рак в Україні, 2004–2005: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / *За ред. С.О. Шалімова* // *Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* – Вид. №7. – К., 2006. – 94 с.
4. Абизов Р.А. Онкоотоларингологія. Лекції. – К.: Книга плюс, 2001. – 272 с.
5. Селезнев К.Г. Системная медицинская реабилитация больных раком гортани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2000. – 42 с.
6. Троян В.И. // *Журн. вушн., носов. и горлов. хвороб.* – 2005. – № 2. – С. 58–66.
7. Yom S., Morrison W., Ang K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – Vol. 66, № 2. – P. 469–476.
8. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer / Lefebvre J.L., Lartigau E., Kara A. et al. // *Prognost. Factors in Cancer 2 ed.* / ed. M.K. Gospodarowicz et al. – New York: A. John Wiley and sons, 2001. – P.151–166.
9. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи // *Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей: Матер. II Рос. конф.* – М., 1998. – С. 54–56.
10. Образцов И.Г. // *Журн. вушн., носов. и горлов. хвороб.* – 2000. – № 1. – С. 51–54.
11. Forastiere A.A. // *Semin. Oncol.* – 2000. – Vol. 27, Suppl. 8. – P.1–4.
12. Nakasato T. // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1917–1922.
13. Hirai T., Korogi Y., Hamatake S. et al. // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* – 1999. – Vol. 22, № 3. – P. 201–205.
14. Гуртовая И.Б. Клиническая оценка химиоэмболизации у больных злокачественными новообразованиями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 20 с.
15. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. – М., 2007. – 560 с.

¹Д.В. Чиж, ²Н.И. Крутилина

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Эффективность магнитоакусторадикационного воздействия на экспериментальные опухоли М-1, РС-1

Efficacy of magnetoacustoradiation treatment of experimental M-1, PC-1 tumors

Summary. The urgency of the struggle against malignant tumors is determined by a stable growth of cancer incidence, high level of disability and morbidity, the cost and difficulty of treatment. The influence of low-frequency ultrasound and alternating magnetic field on transplanted tumors of sarcoma M-1 and alveolar liver cancer PC-1 together with radiation therapy at a SFD of 5 Gy and 20 Gy was investigated in the experiments on animals.

It was established that the influence of the above physical factors inhibited sarcoma M-1 and alveolar liver cancer PC-1 growth, prolonged the life and survival of the animals of the investigated groups when compared to the intact controls, which definitely expanded the ideas about the capabilities of ultrasound and magnetic fields in cancer treatment.

Key words: experiment, transplanted tumors, ultrasound, magnetic field, radiation therapy.

Резюме. Актуальність боротьби зі злоякісними новоутворами визначається постійним зростанням онкологічних захворювань, вартістю і складністю лікування, високим рівнем інвалідизації і летальністю хворих.

В умовах експерименту вивчено вплив низькочастотного ультразвуку та перемінного магнітного поля на перещеплені пухлини саркоми М-1 і альвеолярного раку печінки РС-1 в експериментальних тварин у комплексному впливі з променевою терапією РОД 5 Гр, СОД 20 Гр. Встановлено, що вплив вищезазначених фізичних чинників на пухлинну тканину пригнічує зростання саркоми М-1 й альвеолярного раку печінки РС-1, збільшує тривалість життя і виживаність тварин дослідних груп, порівняно з інтактним контролем, що, безперечно, розширює уявлення про можливості використання ультразвукових і магнітних полів у онкологічній практиці.

Ключові слова: експеримент, перещеплені пухлини, ультразвук, магнітне поле, променева терапія.

Ключевые слова: эксперимент, перевиваемые опухоли, ультразвук, магнитное поле, лучевая терапия.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (МАИР), в структуре смертности опухолевые заболевания занимают 2-е место. Постоянный рост поражения населения онкологическими заболеваниями, большая стоимость и сложность лечения, высокий уровень инвалидизации и летальности больных определяют приоритетность борьбы со злокачественными новообразованиями.

Актуальность темы исследования обусловлена существующей в настоящее время проблемой повышения эффективности лучевого метода лечения онкологических заболеваний. Для повышения эффективности лучевого воздействия применяют радиомодификаторы, избирательно усиливающие чувствительность опухолевых клеток к ионизирующему излучению. Арсенал средств, используемых в качестве модификаторов лучевой терапии, постоянно расширяется.

Встречаемые в литературе немногочисленные экспериментальные и клинические исследования указывают на радиомодифицирующее, противоопухолевое и противометастатическое действие магнитных полей (МП) и низкочастотного ультразвука (УЗ) [1–11] и создают предпосылки для дальнейшего изучения этого явления.

В настоящее время в современной онкологии огромное число исследований сфокусировано на поиске генетических маркеров предрасположенности к тем или иным злокачественным заболеваниям для осуществления ранней диагностики, с одной стороны, и выявления факторов, позволяющих прогнозировать развитие заболеваний и оптимизировать методы их лечения, — с другой [12–14].

В итоге представляется перспективным совместное использование вышеуказанных физических факторов с лучевой терапией для воздействия на опухолевую ткань и разработка новой методики комплексного применения магнитного поля, ультразвука и редуцированных доз ионизирующего излучения с позиции современных диагностических критериев.

Целью нашего исследования было изучение характера влияния ионизирующего излучения в самостоятельном виде и при магнитоакустической модификации на перевиваемые опухоли М-1, РС-1 в эксперименте.

Экспериментальные исследования проведены на 144 белых нелинейных крысах симплантированных подкожно в пахово-бедренную область штаммами саркомы мягких тканей (М-1) или альвеолярного рака печени (РС-1). По достижении размеров опухоли 1,0–1,5 см в диаметре (6–8-е сутки после перевивки М-1 и 12–17-е сутки после перевивки РС-1) животные методом случайного отбора

были разделены на опытные и контрольные группы и начато экспериментальное воздействие. Используемая в исследовании методика работы с лабораторными животными соответствует современным требованиям проведения эксперимента (ТКП 125). Во время экспериментального воздействия животные находились в состоянии нейролептаналгезии (смесь 0,005 % раствора фентанила и 0,25 % раствора дроперидола в соотношении 1:2 по 0,2–0,5 мл смеси в зависимости от веса животного и времени воздействия).

Ультразвуковое воздействие в количестве 8 фракций, с интенсивностью 3,1 Вт/см², продолжительностью 3 минуты проводилось контактным методом в непрерывном режиме на опытно-экспериментальном аппарате «Пульсар-013», генерирующем ультразвук с частотой 22 кГц, интенсивностью от 1 до 10 Вт/см². В работе использованы волноводы с рабочей частью в форме кольца, что позволяло повысить эффективность воздействия за счет кольцевого охвата опухоли.

Воздействие МП на опухоли осуществлялось с помощью модернизированного отечественного аппарата магнитотерапии АМТ-1. В работе использовалось импульсное переменное магнитное поле в количестве 8 фракций, продолжительностью 10 минут, с величиной магнитной индукции 40 мТл и длительностью следования воздействий и пауз 4 и 1 секунда соответственно.

Лучевая терапия (ЛТ) проводилась контактным методом на аппарате «MicroSelectron HDR» с использованием гамма-излучения изотопа иридия ¹⁹²Ir. Для выполнения контактной лучевой терапии у крыс использовали специально собранный аппликатор размером 3,5 × 3,5 см, состоящий из 3 интрастатов, расположенных на расстоянии 1 см друг от друга. Аппликатор фиксировали на поверхности опухоли. Расчет времени облучения проводили на планирующей системе Plato в режиме спецификации. Точка нормировки дозы была выбрана на глубине 1,5 см от центра излучающей системы по оси Z. Используемая методика контактной ЛТ позволила подвести запланированную дозу (СОД 20 Гр, РОД 5 Гр) на перевитую опухоль у крыс без переоблучения здоровых тканей и соответствовала современным требованиям проведения эксперимента. Исследовали действие ЛТ, как в самостоятельном виде, так и в условиях магнито-ультразвуковой модификации за 5 минут до сеанса ЛТ.

На всех этапах исследования размеры опухолей измеряли перед воздействием, после 4-й, 8-й фракций и далее каждые 4 дня до выведения животного из эксперимента.

Критерии оценки воздействия: клинические — средняя продолжительность жизни (СПЖ) павших животных в опытной и контрольной группах, динамика роста опухоли в опытной и контрольной группах, коэффициент торможения роста опухоли (КТРО), излеченность животных (отсутствие опухоли спустя 30 суток после воздействия), морфологические и молекулярно-биологические показатели.

Увеличение средней продолжительности жизни павших животных определяли в процентах по отношению к контролю:

$$[(\text{СПЖ опыт} - \text{СПЖ контроль}) / \text{СПЖ контроль}] \times 100.$$

Динамику роста опухоли оценивали по нарастанию объема опухолевой массы с последующим построением кривых роста. Объем опухоли (V) рассчитывали по формуле, см³

$$V = (a \times b \times c) \times \pi / 6,$$

где a, b, c — линейные размеры опухоли, см.

Оценивали КТРО по среднему объему опухолевой массы в опытной группе после окончания лечения по сравнению с контролем, %

$$\text{КТРО} = [(V \text{ контроль} - V \text{ опыт}) / V \text{ контроль}] \times 100,$$

где V контроль и V опыт — средний объем опухолевой массы в контрольной и опытной группах животных в конце эксперимента, см³.

Материал для морфологического исследования получали путем удаления опухоли у животных. Образец фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили в спиртах восходящей концентрации для обезживания, обезжиривания, уплотнения и заливали в парафиновые блоки. Парафиновые срезы изучаемых участков новообразования окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование полученных препаратов выполняли методом световой микроскопии. При гистологическом изучении отмечался тип опухоли, степень дифференцировки, границы ядер и клеток, количество митозов, дистрофические изменения, воспалительная инфильтрация, процентное соотношение посттерапевтического некроза и неповрежденной опухоли. Производилось качественное и полуквантитативное сравнение срезов опухолей. Грейдинг посттерапевтических изменений (ПТИ) производилось по 4 степеням согласно общепринятой методике (ПТИ I, II, III, IV степени).

Молекулярно-биологическое исследование выполнили у 64 животных с помощью иммунолюминисцентного метода по стандартной методике на оборудовании Lumindex (USA) с использованием реагентов Millipore (USA).

Исследовали в крови лабораторных животных уровни интерлейкинов: IL 2, 4, 6, 8, 15 и хемокинов: FGF-2, MCP-1, TGF-α, VEGF в интактном состоянии и после терапевтических воздействий.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы BIOSTAT.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о чувствительности перевиваемых опухолей — саркомы мягких тканей М-1 и альвеолярного рака печени РС-1 к используемым в исследовании терапевтическим воздействиям.

В табл. 1 представлены данные о СПЖ животных с перевитым опухолевым штаммом М-1 после ЛТ, ЛТ с магнитным полем (ЛТ + МП) и в комплексе с магнитоакустическим воздействием (ЛТ + МП + УЗ) по сравнению с синтактичным контролем.

Таблица 1

Средняя продолжительность жизни (суток) у крыс с перевитым опухолевым штаммом М-1 при различных видах терапевтического воздействия

Показатель	Вид воздействия			
	контроль	ЛТ	ЛТ + МП	ЛТ + комплекс
СПЖ	30,1 ± 5,11	37,0 ± 5,03	38,1 ± 6,33	40,3 ± 5,44
t	—	3,042	3,109	4,115
p	—	0,007	0,006	< 0,001

Примечание. Здесь и далее: t — коэффициент Стьюдента; p — уровень статистической значимости по отношению к контролю.

Как следует из табл. 1, имеет место статистически значимое увеличение средней продолжительности жизни у животных опытных групп, подвергшихся различным видам терапевтического воздействия, по сравнению с контролем. Наибольшим увеличением СПЖ (25,3 %) было у животных после комплексного магнитоакустического воздействия.

Динамика изменения СПЖ у животных с перевитым опухолевым штаммом РС-1 в опытных группах по сравнению с контролем отображена в табл. 2.

Таблица 2

Средняя продолжительность жизни (суток) у крыс с перевитым опухолевым штаммом РС-1 при различных видах терапевтического воздействия

Показатель	Вид воздействия			
	контроль	ЛТ	ЛТ + МП	ЛТ + комплекс
СПЖ	70,6 ± 6,34	88,4 ± 7,54	91,6 ± 7,3	99,0 ± 7,34
t	–	5,703	6,854	9,239
p	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Согласно данным, представленным в табл. 2, имеет место статистически значимое увеличение средней продолжительности жизни у животных опытных групп от 20,1% при лучевом до 28,7% при комплексном магнитоакусторадиационном воздействии по сравнению с интактным контролем.

Динамику роста опухолевой массы в исследуемых группах оценивали по показателям темпа прироста опухоли (ТПО) и КТРО. Для опухолей штамма М-1 КТРО составил от 23,1% при лучевом до 29,4% при комплексном воздействии по сравнению с контролем. Для штамма РС-1 — соответственно от 20,1 (лучевое воздействие) до 24% (комплексное воздействие).

Излечения животных в проведенных опытах не наблюдалось.

При морфологическом исследовании установлены следующие закономерности: опухоль штамма М-1 представляет собой полиморфно-, густоклеточную мезенхимальную опухоль (саркому) солидно-альвеолярного строения, ГЗ. В центральных зонах всех опухолей отмечена зона циркуляторных нарушений с геморрагиями и геморрагическим некрозом, занимающая до 30% площади срезов. Периферические зоны опухолей свободны от некрозов, рост клеток агрессивный с выраженным клеточным полиморфизмом, характерным для данного вида опухолей. Митотическая активность высокая: 8–14 фигур митоза. Морфологическая картина изменений в опухолях штамма М-1, подвергнутых терапевтическому воздействию, имеет особенности, отображенные в табл. 3.

Таблица 3

Морфологические изменения в опухолевой ткани крыс с перевитым опухолевым штаммом М-1 при различных видах терапевтического воздействия

Критерий	Вид воздействия			
	контроль	ЛТ	ЛТ + МП	ЛТ + МП + УЗ
Процент некроза (p)	27,2 ± 7,02	40,2 ± 7,51 (p = 0,003)	38,75 ± 7,18 (p = 0,006)	47,8 ± 8,1 (p < 0,001)
Количество митозов	13 ± 2,62	7,5 ± 1,41 (p < 0,001)	9 ± 1,51 (p = 0,002)	5 ± 1,31 (p < 0,001)
Степень ПТИ	0	II	II	II

Примечание. Здесь и далее: p — уровень статистической значимости по отношению к контролю.

Таблица 4

Морфологические изменения в опухолевой ткани крыс с перевитым опухолевым штаммом РС-1 при различных видах терапевтического воздействия

Критерий	Вид воздействия			
	контроль	ЛТ	ЛТ + МП	ЛТ + МП + УЗ
Процент некроза (p)	23,6 ± 5,45	34,1 ± 6,05 (p < 0,05)	35,2 ± 6,49 (p < 0,05)	43,8 ± 8,45 (p < 0,05)
Количество митозов	11,25 ± 1,27	7,5 ± 1,04 (p < 0,05)	8 ± 0,94 (p < 0,05)	5,25 ± 0,83 (p < 0,05)
Степень ПТИ	0	I-II	I-II	II

Таблица 5

Уровень цито- и хемокинов в крови крыс с перевитым опухолевым штаммом М-1 при различных видах терапевтического воздействия

Исследуемый параметр	Вид воздействия, опыт			Контроль
	ЛТ	ЛТ + МП	ЛТ + комплекс	
IL 2	–	55,49 ± 7,8 (p > 0,05)	47,22 ± 9,9 (p < 0,05)	59,55 ± 8,6
IL 4	32,61 ± 3,3 (p > 0,05)	36,98 ± 5,4 (p > 0,05)	33,56 ± 4,5 (p > 0,05)	37,02 ± 3,7
IL 6	–	31,15 ± 3,2 (p > 0,05)	24,87 ± 3,9 (p > 0,05)	28,12 ± 8,2
IL 8	36,78 ± 4,8 (p > 0,05)	35,34 ± 4,6 (p > 0,05)	34,60 ± 5,7 (p > 0,05)	42,01 ± 6,6
IL 15	43,87 ± 5,4 (p > 0,05)	41,31 ± 4,3 (p > 0,05)	–	47,06 ± 5,1
FGF-2	65,76 ± 3,3 (p < 0,05)	72,59 ± 6,5 (p > 0,05)	56,83 ± 4,6 (p < 0,05)	79,34 ± 6,6
TGF-α	60,51 ± 6,1 (p < 0,05)	64,51 ± 3,9 (p < 0,05)	61,30 ± 6,0 (p < 0,05)	75,17 ± 4,8
VEGF	109,23 ± 4,4 (p < 0,05)	140,19 ± 6,2 (p < 0,05)	107,56 ± 3,7 (p < 0,05)	150,30 ± 4,3

Согласно данным, представленным в табл. 3, в опытных образцах опухолей М-1 имеет место статистически значимое увеличение площади некрозов по сравнению с интактным контролем. Зона геморрагического некроза составляет от 30 до 55% площади образцов. В периферических зонах опухолей отмечается четко отграниченный рост опухолевых элементов. Митотическая активность клеток составляет $13,00 \pm 2,62$ фигур митоза в поле зрения в контроле и прогрессивно снижается в зависимости от вида терапевтического воздействия, составляя от $7,50 \pm 1,41$ воздействий, до $5,00 \pm 1,31$ фигур митоза в поле зрения при лучевом и комплексном магнитоакусторадиационном воздействии соответственно. Присутствует выраженный полиморфизм, характерный для данного вида опухоли. Отмечаются умеренные дистрофические изменения клеток новообразования с явлениями кариопикноза и кариорексиса, вакуолизацией цитоплазмы. Подобные изменения можно оценить как посттерапевтический патоморфоз II степени.

Опухоли штамма РС-1 представлены аденокарциномой альвеолярного, местами — перстневидноклеточного строения продукцией слизи. Комплексы клеток разделены фиброваскулярными прослойками с полнокровными сосудами. Очаги некроза представлены отечной миксоидной дегенерацией с фокусами геморрагического некроза, скоплениями клеточного детрита. Центральный некроз опухолей связан с ишемическими дисциркуляторными явлениями, характерными для быстро растущих карцином. Некрозы занимают от 10 до 45% опухолевой ткани. Морфологическая картина изменений в новообразованиях штамма РС-1, подвергнутых экспериментальному воздействию, отображена в табл. 4.

Согласно данным, представленным в табл. 4, в опытных образцах опухолей РС-1 имеет место статистически значимое увеличение площади некрозов по сравнению с интактным контролем. Значительно изменился количественный (число клеток уменьшилось приблизительно наполовину) и качественный состав опухолевой ткани (увеличение клеток и их ядер в размерах, менее интенсивное окрашивание ядерного хроматина, часть клеток разрушилась, появились «озера» слизи). Фиброваскулярные стромальные тяжи стали значительно толще, сосуды резко полнокровны, в стромальном инфильтрате преобладали гранулоциты, в том числе и эозинофильные. В массиве опухолей признаки дистрофии клеток (кариопикноз, кариорексис, вакуолизация цитоплазмы) выражены более значительно, чем в контрольной группе. Митотическая активность клеток составляет: от $5,25 \pm 0,83$ до $8 \pm 0,94$ фигур митозов в поле зрения в опытных группах по сравнению с $11,25 \pm 1,27$ в контро-

ле. Посттерапевтические изменения в опухолевой ткани соответствовали I–II степени.

Данные, полученные в ходе проведения молекулярно-биологического исследования, представлены в табл. 5 и 6.

На основании данных, представленных в табл. 5, установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровней хемокинов TGF- α , VEGF у животных с перевитым опухолевым штаммом М-1 после лучевого, магнитолучевого и комплексного воздействий по сравнению с интактным контролем, уровня FGF-2 у животных в группе с лучевым и комплексным воздействиями; уровня IL 2 в группе с комплексным магнитоакусторадиационным воздействием по сравнению с контролем. Согласно данным, представленным в табл. 6, установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровней хемокинов FGF-2, MCP-1, VEGF и уровня IL 15 у животных с перевитым опухолевым штаммом РС-1 после комплексного воздействия по сравнению с контролем, а также уровня IL 2, 6, 15 в группе с лучевым воздействием и уровня MCP-1 в группе с магнитолучевым воздействием по сравнению с интактным контролем.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о чувствительности перевиваемых опухолей, преимущественно штамма М-1, к используемым терапевтическим воздействиям. Определяется статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение средней продолжительности жизни и выживаемости животных на фоне торможения опухолевого роста у крыс в опытных подгруппах по сравнению с интактным контролем.

При сочетанном применении низкочастотного ультразвука с интенсивностью $3,1 \text{ Вт/см}^2$ и переменного магнитного поля с напряженностью 40 мТл на перевиваемые опухоли — саркому мягких тканей М-1 и альвеолярный рак печени РС-1 отмечено явление терапевтической интерференции магнитоакустического воздействия по сравнению с влиянием вышеуказанных факторов в самостоятельном виде.

Комплексное магнитоакусторадиационное воздействие ведет к более выраженному противоопухолевому эффекту, что подтверждается статистически значимым ($p < 0,05$) увеличением средней продолжительности жизни и выживаемости животных на фоне торможения опухолевого роста, а также более явным посттерапевтическими и иммунологическими изменениями в опухолях М-1 и РС-1.

Стимуляции роста новообразований под воздействием использованных в исследовании терапевтических факторов отмечено не было.

Таблица 6

Уровень цито- и хемокинов в крови крыс с перевитым опухолевым штаммом РС-1 при различных видах воздействия

Исследуемый параметр	Вид воздействия, опыт			Контроль
	ЛТ	ЛТ + МП	ЛТ + комплекс	
IL 2	$59,78 \pm 6,0 (p < 0,05)$	$54,19 \pm 5,1 (p > 0,05)$	$51,03 \pm 5,7 (p > 0,05)$	$48,39 \pm 3,7$
IL 4	$36,36 \pm 5,4 (p > 0,05)$	$31,96 \pm 4,0 (p > 0,05)$	$31,08 \pm 3,4 (p > 0,05)$	$35,44 \pm 3,2$
IL 6	$43,05 \pm 5,6 (p < 0,05)$	$21,12 \pm 4,4 (p > 0,05)$	$19,58 \pm 3,2 (p > 0,05)$	$21,43 \pm 4,8$
IL 8	$36,93 \pm 5,8 (p > 0,05)$	$35,84 \pm 4,8 (p > 0,05)$	$37,66 \pm 3,1 (p > 0,05)$	$37,69 \pm 5,4$
IL 15	$48,25 \pm 5,3 (p < 0,05)$	$44,48 \pm 6,8 (p > 0,05)$	$30,42 \pm 2,7 (p < 0,05)$	$40,66 \pm 5,4$
FGF-2	$74,71 \pm 4,4 (p > 0,05)$	$70,78 \pm 5,1 (p > 0,05)$	$58,80 \pm 5,4 (p < 0,05)$	$71,66 \pm 8,2$
MCP-1	$74,72 \pm 4,9 (p > 0,05)$	$62,25 \pm 4,4 (p < 0,05)$	$58,94 \pm 4,3 (p < 0,05)$	$71,36 \pm 6,8$
VEGF	$113,40 \pm 8,2 (p > 0,05)$	$112,58 \pm 4,1 (p > 0,05)$	$98,52 \pm 8,4 (p < 0,05)$	$117,13 \pm 6,5$

Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня IL 2,6,15 и хемокинов FGF-2, MCP-1, TGF- α , VEGF в группах с комплексным магнитоакусторадиационным воздействием по сравнению с синтактичным контролем.

Полученные в результате проведенного исследования данные могут быть использованы для оптимизации методов лечения онкологических заболеваний и способствовать дальнейшему совершенствованию комплексной терапии онкологических больных.

Литература

1. Berg, H. // *Electromagne. Biol. and Med.* – 1993. – Vol. 12, № 2. – P. 147–163.
2. Rybakov Yu.L., Sokolovskaya A.A., Vlasenkova N.K. et al. *Effect an induction apoptosis of the turbulent magnetic field (TMF) in experimental systems // Abstract Book of the 25-th Annual Meeting for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine.* – Cancun, Mexico. – 2006.
3. Бинги В.Н. *Магнитобиология: эксперименты и модели.* – М.: МИЛТА, 2002. – 592 с.
4. Рыбаков Ю.Л. // *Мед. физ.* – 2005. – № 1. – С. 40–45.
5. Рябых Т.П., Рыбаков Ю.Л., Николаева Т.Г. // *Там же.* – 2003. – № 1 (17). – С. 34–39.
6. Салатов Р.Н., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. *Способы и механизмы повышения противоопухолевой защиты в онкологии.* – М., 1993. – С.144.
7. Kobayashi H., Kobayashi H., Sakuma S. // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zas.* – 1991. – Vol. 51, № 2. – P. 149–154.
8. Пономаренко Н.В., Крутилина Н.И., Александрова Е.Н., Чиж Д.В. // *Медицина.* – 2009. – № 1. – С. 60–63.
9. Добрынин Я.В., Летягин В.П., Протченко Н.В., Рыбаков Ю.Л. // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 120–124.
10. Панкратов В.П., Андреев В.Г., Рожнов В.А. и соавт. // *Там же.* – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 200–202.
11. Шаимбетов Б.О., Андреев В.Г., Строжаева Л.В. *Радиомодифицирующее действие магнитного поля при комбинированном лечении больных распространенным раком гортани // Сб. науч. работ междунар. науч.-практ. семин. «Лазеры в медицине».* – Кыргызстан, 1993. – С. 65–66.
12. Shahbazi M. et al // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 397–401.
13. Bridges A.J. // *Curr. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 6. – P. 825–843.
14. Salomon D.S. et al // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 183–232.

В.І. Чорна, О.Л. Лянна

Дніпропетровська державна медична академія

Вплив малих доз іонізувального випромінювання на маркер астрогліальної популяції клітин головного мозку (Експериментальне дослідження)

The influence of low-dose ionized radiation on the marker of astroglial population of the brain cells (Experimental investigation)

Summary. The peculiarities of astrocyte response caused by single and fractionated irradiation of rats at a dose of 0.25 Gy during post-radiation period were investigated. Single irradiation was established to elevate soluble glial fibrillar acid protein (GFAP) 12 hours after irradiation in the hippocampus and corpus striatum and on day 5 in the midbrain when compared to the controls. Fractionated irradiation demonstrated less pronounced reverse changes of GFAP amount when compared with those at single irradiation. Soluble GFAP increased in the brain neocortex and reduced in the hippocampus and corpus striatum. Our findings show that single and fractionated

irradiation at a dose of 0.25 Gy causes the changes in the amount of soluble GFAP in different structures of the brain of the rats during radiation exposure.

Key words: x-rays exposure, glial fibrillar acid protein, brain.

Резюме. Исследованы особенности астроцитарного ответа, вызываемого однократным и фракционированным облучением крыс в дозе 0,25 Гр в динамике пострадиационного периода. При однократном облучении установлено повышение растворимой формы глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) через 12 часов после облучения в гиппокампе и полосатом теле и на 5-е сутки в среднем мозге, по сравнению с контролем. При фракционированном облучении наблюдались менее выраженные и противоположно направленные изменения содержания ГФКБ, по сравнению с таковыми при однократном воздействии облучения. Характерно увеличение растворимой формы ГФКБ в неокортексе головного мозга и снижение в гиппокампе и полосатом теле. Согласно результатам, однократное и фракционированное облучение в дозе 0,25 Гр приводит к изменению содержания растворимой формы ГФКБ в различных структурах головного мозга крыс в динамике лучевого поражения.

Ключевые слова: рентгеновское облучение, глиальный фибриллярный кислый белок, мозг.

Ключові слова: ікс-опромінення, гліальний фібрилярний кислий білок, мозок.

Як відомо, астроцити найбільш динамічні клітини мозку. Класична роль астрогліальних клітин полягає в регулюванні нейронального метаболізму і активності. Гліальний фібрилярний кислий білок (ГФКБ) — основний білок проміжних філаментів диференційованих астроцитів [1]. В імунохімії цей маркер застосовують при діагностиці астроцитарних пухлин [2], вивченні астроцитарного розвитку та гліозу [3]. Гліальний фібрилярний кислий білок залучений у комплекс клітинних процесів, які контролюють структуру, адгезію і проліферацію астроцитів. Його підвищена кількість визначається у спинномозковій рідині та сироватці крові за різних гострих ушкоджень. Більш того, астрогліальні клітини проводять мігруючі нейрони і аксони, що ростуть, а також модулюють нейрональну диференціацію [4]. Гліальні клітини необхідні для підтримування синаптичної трансмісії, модулювання появи калієвих струмів у нейрональних мембранах, регулювання нейрональної активності [5]. Підсилення експресії ГФКБ — ознака реактивного гліозу, що є відповіддю ЦНС на пошкодження. Модифікації кількості астроцитарних клітин після опромінювання з використанням морфологічного критерію було описано у праці [6]. Salvo W. зі співавтор. виявив збільшення кількості астроцитів у мозку щурів після опромінювання [7]. Науковці визначили збільшення кількості ГФКБ — імунозабарвлених клітин (53–122%) та їх дифузну локалізацію, асоційовану із судинними пошкодженнями через 39–52 тижні після опромінювання в дозі 20–25 Гр. Підсилення експресії ГФКБ було більшим у білій речовині мозку.

Роль астрогліозу дуже суперечлива, припускають, що просторовий гліоз може прискорювати певні типи пошкоджень, тоді як помірний — сприяє регенерації тканин. Однак дослідження астро- і мікрогліозу свідчать, що після радіаційного впливу ці процеси прискорюють мієлопатію. Певною мірою реактивний гліоз асоційований із відновленням ЦНС, із демієлінізацією [8], яка реєструвалася втрапою мієлін-асоційованих білків. При множинному склерозі продукція фактора некрозу пухлин (ФНП-2), що активується астроцитами, сприяє процесам демієлінізації, оскільки ФНП-2, як показано дослідженнями *in vitro*, справляє токсичну дію на олігодендроцити [8].

Розуміння молекулярних сигналів, що регулюють експресію ГФКБ, удосконалює наші можливості у модифікації астроцитарної відповіді мозку на радіаційне ушкодження.