

многих ошибок в вопросах диагностики, лечения и курации пациентов. Необходимо помнить, что окончательное призвание любой науки, особенно медицинской, – это служение людям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колотова, Н. В. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал – Режим доступа: <https://bigenc.ru/c/vsemirnaia-organizatsiia-zdravookhraneniia-6cd9ec/?v=6931798>. – Дата публикации: 09.01.2023. – Дата обновления: 13.04.2023 (дата доступа: 05.12.2023).
2. Бородулин, В. И., Глянцев, С. П., Сорокина, Т. С., Шилинис, Ю. А. Под общей редакцией Давыдова М. И. Медицинские научные общества и конгрессы [Электронный ресурс] // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал – Режим доступа: <https://bigenc.ru/c/meditsinskie-nauchnye-uchrezhdeniia-i-pechat-f7816b/?v=7470044>. – Дата публикации: 06.06.2023 (дата доступа: 01.12.2023).
3. Научные медицинские общества СССР [текст]: [сборник статей] / под ред. М. В. Волкова. – Москва: Медицина, 1972. – 456 с. – Список лит.: с. 436-440; Имен. указ.: с. 441-455.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ РЕЖИМОВ ЛОКАЛЬНОЙ ФЕРРОМАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ С ПОСТОЯННОЙ И ДИНАМИЧЕСКИ ПОВЫШАЮЩЕЙСЯ ТЕМПЕРАТУРОЙ

Терпинская Т.И.¹, Кашевский С.Б.²

¹*Институт физиологии НАН Беларуси,*

²*Институт тепло- и массообмена имени А.В.Лыкова НАН Беларуси*

Актуальность. Локальная гипертермия призвана уничтожить опухолевые клетки путем высокотемпературного нагрева без повреждения здоровых тканей. Одним из способов локального нагрева является ферромагнитная гипертермия, при которой повышение температуры достигается за счет разогрева введенных в опухоль ферромагнитных частиц в переменном магнитном поле. Ферромагнитная гипертермия позволяет добиваться высоких локальных температур при приемлемых для организма человека параметрах магнитного поля [1, 2].

Для полноты абляции опухоли существенное значение имеет режим ее нагрева. Повышение температуры и длительности нагрева увеличивает цитотоксический эффект гипертермии, в то же время перегрев может привести к поражению и некрозу прилежащих здоровых тканей, а при значительных термических повреждениях – к гибели организма.

Цель. Сравнить в эксперименте на животных противоопухолевый эффект различных температурно-временных режимов локальной гипертермии, один из которых заключался в поддержании постоянной повышенной температуры

в опухолевой ткани в течение определенного временного интервала, второй – в динамическом повышении температуры до определенного значения с последующим прекращением нагрева.

Методы исследования. *Исследование цитотоксического эффекта повышенной температуры in vitro.* Эксперименты проводили на клетках перевиваемой мышины опухоли асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ). Клетки получали из брюшной полости мышей через 10 суток после внутрибрюшинной прививки опухоли. Готовили клеточную суспензию с концентрацией 10 млн/мл на растворе Хенкса. Аликвоты суспензии помещали в стеклянные пенициллиновые флаконы. Сравнивали цитотоксический эффект режимов: 1) гипертермия 44°C в течение 20 мин – постоянный режим; 2) гипертермия при динамически повышающейся температуре – с 37°C до 50°C в течение 13 мин (на 1 градус в минуту) + 37°C 7 мин – режим динамического повышения температуры. Контрольные пробы клеточных суспензий (без нагрева) инкубировали при 37°C. Для поддержания температуры использовали водный термостат U 10. После этого для определения доли клеток с маркерами некроза и апоптоза клеточные пробы окрашивали красителями пропидий-йодид и FITC - Annexin V (все Sigma) согласно рекомендациям производителя и анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II, Becton Dickinson.

Исследование противоопухолевого эффекта локальной гипертермии *in vivo*. Карциному Эрлиха прививали мышам линии Af в дозе 20 млн жизнеспособных клеток на мышь под кожу левого бока. Лечебные воздействия начинали через 17 – 25 суток после прививки. Процедуру гипертермии осуществляли с использованием аппаратно-программного комплекса для проведения локальной ферромагнитной гипертермии [1]. Суспензию магнитных наночастиц, синтезированных согласно [3], вводили интратуморально шприцом в один – три приема. Наркотизированных животных помещали в индуктор переменного магнитного поля с частотой 3700 Гц и амплитудой до 700 Э. Температуру измеряли заделанными в медицинские иглы медь-константановыми термопарами в двух точках – в центре опухоли и в здоровой ткани под опухолью. Мыши-опухоленосители были подвергнуты процедуре локальной гипертермии при постоянной температуре 44°C 20 мин и при динамически повышающейся (не более, чем до 55 – 56°C) температуре; нагрев вели не более 20 мин, даже если температура не была достигнута. Части животных вводили в опухоль ферромагнитные наночастицы без нагрева, или наблюдали за ростом опухоли без введения наночастиц. Следили за изменением объема опухоли и продолжительностью жизни животных.

Результаты и их обсуждение. В опытах *in vitro* при нагреве 44°C 20 мин доля погибших клеток в суспензии увеличилась вдвое, а при нагреве до 50°C – в 6 раз по сравнению с клетками, инкубированными при 37°C. Цитотоксический эффект динамического режима был в 3 раза выше, чем постоянного.

В экспериментах *in vivo* при нагреве в постоянном режиме температура на краю опухоли выводилась на уровень 44°C и поддерживалась 20 мин, температура в центре опухоли колебалась от 36 до 49°C.

При нагреве в динамическом режиме температура на краю опухоли достигала 42 – 56°C, температура в центре опухоли достигала 39 – 75°C; время на достижение этой температуры составляло 1 – 20 мин.

Процедура локальной гипертермии приводила к торможению роста опухоли.

У животных, подвергнутых локальной гипертермии в постоянном режиме 44°C 20 мин, торможение роста опухоли через 10 суток после процедуры составило 41%, оно постепенно усиливалось и к 25-ым суткам достигло 94%.

При динамическом нагреве опухоли до 50°C торможение ее роста через 7 суток составляло 26%, через 10 суток – 79%, а к 25-м суткам зарегистрировано снижение объема опухоли на 99%.

Хотя локальная гипертермия у мышей-опухоленосителей приводила к замедлению роста опухоли и снижению ее объема, впоследствии у части животных рост опухоли возобновлялся и приводил к гибели опухоленосителей. Часть животных выживала без рецидива опухоли.

При длительности наблюдения 230 суток полная регрессия опухолей после локальной ферромагнитной гипертермии в режиме постоянного нагрева была зарегистрирована у 30% животных, в то время как после локальной гипертермии в режиме с повышающейся температурой – у 67% животных.

Как показывают представленные результаты, *in vitro* при режимах как постоянного, так и динамического нагрева подавляющая часть клеток сохраняла жизнеспособность сразу после завершения гипертермии. Однако цитотоксическое действие повышенной температуры может проявляться не только в немедленной гибели клеток, но также и в повреждении клеточных структур и индукции путей клеточной гибели [4, 5], которые могут привести к отложенной клеточной смерти (через минуты и часы после завершения нагрева) [6] и снижению пролиферативной и клоногенной активности [4, 5].

Вероятно, эти факторы оказывают существенное влияние на судьбу опухоли *in vivo* после гипертермии, способствуя уничтожению опухолевых клеток, которые могли сохранить жизнеспособность сразу после прекращения нагрева. Кроме того, температура в центре опухоли была, как правило, выше, чем на краю, поэтому в нашем опыте *in vivo* часть клеток подвергалась более высоким температурам, чем клетки в опыте *in vitro*. *In vivo* в реализации противоопухолевого эффекта гипертермии также играет роль повышение иммуногенности опухоли, подвергшейся гипертермической обработке, и развитие противоопухолевой иммунной реакции [7]. Можно полагать, что, поэтому, у животных-опухоленосителей наблюдалось не только торможение опухолевого роста, но и в значительной части случаев ее полный регресс без рецидива.

Вывод. Эксперимент продемонстрировал, что ферромагнитная гипертермия позволяет добиваться локального нагрева опухолевой ткани

до 50°C и выше, способствуя торможению опухолевого роста и увеличению выживаемости экспериментальных животных – носителей карциномы Эрлиха. Динамический режим нагрева до 50°C показал большую противоопухолевую эффективность по сравнению с постоянным нагревом в режиме 44°C 20 мин по таким критериям, как торможение роста опухоли и процент регрессировавших опухолей.

В целом установлено, что динамический режим нагрева обладает более эффективным противоопухолевым действием как *in vitro*, так и *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Magnetic hyperthermia with hard-magnetic nanoparticles / B. E. Kashevsky [et al.] // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2015. – V. 380. – P. 335–340.
2. Magnetic hyperthermia with hard-magnetic nanoparticles: in vivo feasibility of clinically relevant chemically enhanced tumor ablation / B. E. Kashevsky [et al.] // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2019. – Vol. 475. – P. 216–222.
3. Influence of Co amount on the efficiency of energy absorption of Fe–Co ferrite nanoparticles / K. A. Kekalo [et al.] // JMMM. – 2009. – V. 321. – P. 1514–1516.
4. Yi, Kim MJ, Kim HI, Park J, Baek S. H. Hyperthermia Treatment as a Promising Anti-Cancer Strategy: Therapeutic Targets, Perspective Mechanisms and Synergistic Combinations in Experimental Approaches / G. Y. Yi [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2022. – V. 11, № 4:625. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9030926/> – Date of access: 28.12.2023.
5. Hyperthermia inhibits cellular function and induces immunogenic cell death in renal cell carcinoma / Y. Huaqi [et al.] // BMC Cancer. – 2023. – V. 23, № 1:972. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10568811/> – Date of access: 28.12.2023.
6. Терпинская, Т. И. Влияние гипертермической обработки на жизнеспособность опухолевых клеток и рост опухоли в организме экспериментальных животных / Т. И. Терпинская // Новости медико-биологических наук. – 2011. – № 1. – С. 24–30.
7. Amplifying cancer treatment: advances in tumor immunotherapy and nanoparticle-based hyperthermia / Y. Zhang [et al.] // Front Immunol. – 2023. – V.14:1258786. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10568811/> – Date of access: 28.12.2023.