

Дмитрий Патыко, «МВ».
Фото Сергея Мицевича, «МВ».

Магнитный «спецназ»

Еще с середины прошлого века известен **ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ЛОКАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ**. После введения в раковую опухоль магнитных частиц пациента помещают в магнитную катушку. Энергия переменного поля преобразуется в тепло — разогревается место, где расположены частицы. Пораженные клетки не выдерживают высокой температуры и гибнут, а здоровые ткани остаются неповрежденными. Однако метод, казавшийся столь многообещающим, применяется в клинике лишь в единичных случаях...

ВСЕГДА ЕСТЬ «НО»

— Дело в том, что процесс этот чрезвычайно тонкий, нужно учитывать множество нюансов, — поясняет старший научный сотрудник лаборатории физико-химической гидродинамики Института тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова НАН Беларуси (ИТМО) кандидат физико-математических наук Сергей Кашевский. — Прежде всего, параметры магнитного поля должны быть применимыми к человеку, высокие требования к химическому составу, размерам и форме наночастиц. Важно, чтобы они были нетоксичны, хорошо диспергировались в жидкости, используемой для приготовления суспензий. Процесс введения и равномерность распределения суспензии в опухоли необходимо контролировать с помощью КТ либо МРТ. Наконец, такие частицы должны выделять достаточно тепла в используемом переменном магнитном поле. С высокой точностью требуется контролировать амплитуду поля, температуру (44–45 °C на границе опухоли — здоровая ткань, 50–70 °C в центре опухоли), а также учитывать изменения температуры в опухоли и на ее периферии. Если не соблюдать условия, опухоль может разогреться недостаточно или температура повысится неравномерно на разных ее участках, что лишь стимулирует рост.

Разработанный нами экспериментальный комплекс для исследования локальной магнитной гипертермии злокачественных опухолей в опытах на крупных животных работает в автоматическом режиме под управлением компьютерной программы. Этот комплекс второй. Первый предназначался для работы с мелкими лабораторными животными — крысами и мышами. С его помощью в Институте физиологии НАН Беларуси и РНПЦ онкологии и медрадиологии им. Н. Н. Александрова были проведены исследования, в ходе которых установлено, что локальное введение в перевивные опухоли (саркома М-1, лимфосаркома Плисса) магнитных наночастиц с последующим нагреванием опухолевой ткани до 43–47 °C дает хорошие терапевтические результаты.

РАБОТА НА ОПЕРЕЖЕНИЕ

Заведующий лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова кандидат мед. наук Дмитрий Церковский поясняет:

— Мы провели оценку противоопухолевой эффективности метода по таким критериям, как динамика роста опухолей, процент площадей некрозов и деструктивных изменений необратимого характера. Через сутки после введения магнитных наночастиц



Заведующий лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова Дмитрий Церковский и младший научный сотрудник лаборатории Егор Протопопов.

и нагревания опухоли в различных температурных и временных режимах оценивали эффект, вводя лабораторным животным синьку Эванса (избирательно накапливается в неповрежденных частях опухоли). Жизнеспособные клетки окрашиваются в синий цвет, красные зоны означают некроз и деструктивные изменения тканей. Рассчитывая процент соотношения между областями, определяли степень повреждения опухоли.

Исследования в области локальной магнитной гипертермии в ИТМО ведутся уже более 10 лет, результаты говорят о том, что по многим позициям наши ученые достигли более заметного прогресса, чем зарубежные. В отечественных экспериментальных комплексах используются не суперпарамагнитные, а наночастицы, обладающие магнитным гистерезисом. Они выполнены на основе оксидов железа и обладают принципиально иным механизмом выделения тепла. Белорусские ученые синтезировали их самостоятельно.

Европейские коллеги продвинулись дальше в использовании локальной магнитной гипертермии в клинической практике, но их результаты не позволяют пока заявлять о готовности метода к массовому внедрению. Речь идет о применении новинки у пациентов с неоперабельными злокачественными опухолями. Особый интерес представляют исследования эффективности метода у пациентов со злокачественными образованиями головного мозга. В печати встречаются единичные публикации об апробации метода локальной магнитной гипертермии в нейроонкологии. Исследователи из Германии сообщили, что применяли локальную гипертермию у 66 пациентов с рецидивами глиобластомы (средняя температура в опухоли 51,2 °C) с введением

непосредственно в опухоль магнитной жидкости, содержащей суперпарамагнитные частицы оксида железа Fe_3O_4 диаметром 15 нм, и признали метод относительно безопасной лечебной опцией. Медиана выживаемости после верификации диагноза составила 23,2 месяца, после выявления рецидива и лечения — 13,4 месяца.

К ПРОГНОЗУ — ЧЕРЕЗ ЭКСПЕРИМЕНТ

Имеющийся гипертермический комплекс для крупных животных, созданный в ИТМО, позволяет работать как раз с глиомами головного мозга. Эти исследования выполнялись учеными РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова на кроликах.

— На данном этапе все исследования на крупных лабораторных животных носят исключительно экспериментальный характер. Совместно с учеными ИТМО мы занимались научной работой, направленной на изучение переносимости и безопасности применения различных температурных и временных режимов локальной магнитной гипертермии у интактных кроликов (без перевивных опухолей), — поясняет Дмитрий Церковский. — Целью эксперимента, проведенного в 2016 году, было определение оптимальных доз вводимых наночастиц и режимов воздействия на ткани головного мозга. В ткани головного мозга животных вводили суспензию магнитных наночастиц. Проведя сеанс воздействия магнитным полем, осуществляли мониторинг общего состояния, наличия у кроликов симптомов неврологического дефицита. Результаты являются предварительными, однако они позволяют продолжить дальнейшее исследование оптимальных

температурных и временных режимов локальной магнитной гипертермии.

Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости локальной магнитной гипертермии крупными лабораторными животными при использовании температур в пределах 50 °C. Предложенные режимы воздействия не способствовали возникновению тяжелых осложнений и в минимальной степени влияли на общее состояние животных, не приводили к развитию симптомов неврологического дефицита. По данным морфологического исследования, в зоне локализации магнитных частиц и последующего нагревания до указанных температур имели место признаки умеренно выраженного отека и ишемического некроза. Но изменения носили ограниченный характер, не было отмечено повреждения расположенных рядом структур.

Весьма вероятно, если бы в зоне создания локальной гипертермии была перевивная опухоль, в ней происходил бы каскад сложных гипертермических и химических реакций и запускались бы процессы некроза и апоптоза опухолевых клеток. Это предположение основано на данных зарубежных авторов и на нашем видении вопроса.

Следующим шагом должны стать эксперименты на крупных лабораторных животных с перевивными опухолями мозга. Пока работа в этом направлении приостановлена, но есть вероятность того, что трудности межведомственного взаимодействия будут преодолены и можно будет создать более крупный комплекс для проведения клинических исследований. Задел для разработки оборудования, способного превзойти зарубежные аналоги, у академического института есть.