

УДК 616-006:602.6
<https://doi.org/10.17816/MAJ34107>

ЭФФЕКТ ВНУТРИОПУХОЛЕВОГО ИМПЛАНТИРОВАНИЯ ГЕКСАФЕРРИТА БАРИЯ, МАГНЕТИТА, ГЕМАТИТА, ОКИСИ АЛЮМИНИЯ И КРЕМНЕЗЕМА НА ДИНАМИКУ РОСТА ОПУХОЛИ ЭРЛИХА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

С.Ф. Вершинина, В.И. Евтушенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Вершинина С.Ф., Евтушенко В.И. Эффект внутриопухолевого имплантирования гексаферрита бария, магнетита, гематита, окиси алюминия и кремнезема на динамику роста опухоли Эрлиха и выживаемость мышей-опухоленосителей // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 1. – С. 75–82. <https://doi.org/10.17816/MAJ34107>

Поступила: 30.10.2019

Одобрена: 09.12.2019

Принята: 02.03.2020

Введение. Ранее нами был показан противоопухолевый эффект имплантата гексаферрита бария ($\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$) на модели двух внутримышечно перевиваемых солидных опухолей мышей — ЛИО-1 и Эрлиха (объем опухолей — 2 см^3). В данной работе на модели солидной опухоли Эрлиха достаточно большого размера (3 см^3) изучен сравнительный противоопухолевый эффект после имплантации частиц гексаферрита бария с остаточным магнитным полем около 150 мГс относительно частиц оксидов железа с остаточным магнитным полем, близким к нулю, — гематита (Fe_2O_3) и магнетита (Fe_3O_4), а также в качестве контроля — окиси алюминия (Al_2O_3) и кремнезема ($n\text{SiO}_2 \cdot m\text{H}_2\text{O}$).

Материал и методы. Эксперименты проведены на 70 белых мышах-самках массой 23–24 г. Злокачественную эпителиальную опухоль Эрлиха перевивали внутримышечно в правую заднюю конечность. Когда опухоль достигла размера 3 см^3 , мышей разделили на шесть групп в зависимости от имплантированного вещества — гексаферрит бария, магнетит, гематит, окись алюминия, кремнезем или изотонический раствор натрия хлорида.

Результаты. Обнаружено, что гексаферрит бария, имплантируемый в опухоль больших размеров (3 см^3), оказывает умеренный противоопухолевый эффект на всех сроках исследования. Частицы оксидов железа — магнетита и гематита — с магнитным полем, близким к нулю, не обладали противоопухолевым эффектом. К концу опыта (29-й день) во всех группах, в том числе в контрольной, наблюдалась гибель от 20 до 50 % животных, а опухоли были в существенной мере некротизированы. Исключение составила группа с имплантацией в опухоль кремнезема, в которой выжили все мыши, а сами опухоли не содержали некрозов и имели равномерную розовую окраску.

Ключевые слова: опухоль Эрлиха; имплантат; гексаферрит бария; магнетит; гематит; окись алюминия; кремнезем.

EFFECT OF INTRATUMORAL IMPLANTATION OF BARIUM HEXAFERRITE, MAGNETITE, HEMATITE, ALUMINIUM OXIDE AND SILICA ON THE DYNAMICS OF ERLICH TUMOR GROWTH AND SURVIVAL VALUE OF TUMOR-CARRYING MICE

S.F. Verzhinina, V.I. Evtushenko

Federal State Budget Institution Acad. A.M. Granov Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

For citation: Verzhinina SF, Evtushenko VI. Effect of intratumoral implantation of barium hexaferrite, magnetite, hematite, aluminium oxide and silica on the dynamics of Erlich tumor growth and survival value of tumor-carrying mice. *Medical Academic Journal*. 2020;20(1):75-82. <https://doi.org/10.17816/MAJ34107>

Received: October 30, 2019

Revised: December 9, 2019

Accepted: March 2, 2020

Introduction. We have earlier shown antitumoral effect of barium hexaferrite implant BHF for models of two intratumoral transplantable solid tumor of mice — LIO-1 and Erlich (2 см^3 tumors). In the mentioned work on the model of a rather big sized solid Erlich tumor (3 см^3) we have studied a comparative antitumoral effect after the implantation of BHF particles with a residual magnetic field of 150 mGsm referring to particles of iron oxides with residual magnetic field that was nearing to the zerohematite (Fe_2O_3) and magne — tite (Fe_3O_4), and as well as for the control — aluminium oxide (Al_2O_3) and silica ($n\text{SiO}_2 \cdot m\text{H}_2\text{O}$).

Список сокращений

ГФБ ($\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$) — гексаферрит бария; $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ — магнетит; Fe_2O_3 — гематит; Al_2O_3 — окись алюминия; $n\text{SiO}_2 \cdot m\text{H}_2\text{O}$ — синтетический кремнезем; V — объем опухолевого узла; $T\%$ — торможение роста опухоли.

Material and methods. Trials have been conducted with 70 white mice — female mice with a mass of 23–24 g. Malignant epithelial tumor of Erlich was intramuscularly transplanted into the right hind extremity. When tumors reached a size of 3 см³, mice were divided into 6 groups whom BHF, magnetite, hematite, aluminium oxide, silica or physiologic saline were implanted, correspondingly.

Results. As a result of the conducted studies it was found that BHF being implanted into a big-sized tumor (3 см³) has a mild antitumoral effect for all the studies periods. Particles of iron oxides — magnetite and hematite — with a magnetic field nearing the zero did not possess the antitumor effect. By the end of experiment (29 days) in all groups including a control group, death of mice at 20 to 50 percent have been seen, and tumors were significantly necrotized, whereas in a group with implantation of silica into the tumor 100 percent of mice have survived and tumors itself did not have necrosis and had even pink colouring.

Keywords: Erlich tumor; implant; barium hexaferrite; magnetite; hematite; aluminium oxide; silica.

Памяти академика РАН Анатолия Михайловича Гранова

Введение

Анализ литературных данных свидетельствует, что заболеваемость в России злокачественными новообразованиями и смертность от них неуклонно растут [1, 2].

Несмотря на интенсификацию химиотерапии и использование для лечения новых таргетных и иммуноонкологических препаратов, применение различных методов лучевой терапии и хирургическое удаление опухоли, ни монотерапия, ни комбинированное лечение, прежде всего солидных опухолей, не привели к значимому увеличению медианы времени до прогрессирования, существенному увеличению общей выживаемости большинства онкологических больных и качества их жизни [3].

В связи с вышесказанным актуальным является поиск новых подходов к лечению злокачественных опухолей, в первую очередь изучение противоопухолевых воздействий на экспериментальных моделях злокачественных новообразований.

В наших предыдущих исследованиях было показано, что имплантирование в экспериментальные опухоли (объем опухолей — 2 см³) разного гистогенеза магнитожесткого ферромагнетика — гексаферрита бария, BaO · 6Fe₂O₃ (ГФБ) — тормозило рост первичной опухоли, блокировало метастазирование и рецидивы после оперативного удаления опухолевого узла, а также способствовало увеличению средней продолжительности жизни мышей с опухолями. Мы установили, что остаточное магнитное поле имплантата ГФБ является постоянным и убывает от центра опухоли (имплантата ГФБ) к периферии [4–7]. Входящее в состав ГФБ железо с магнитным полем, близким к нулю, привлекло наше внимание из-за низкой токсичности частиц, содержащих оксиды железа [8].

В данной работе была оценена противоопухолевая активность оксидов железа и ГФБ при имплантировании во внутримышечные опухоли Эрлиха большего размера (3 см³). В опухоль Эрлиха имплантировали как частицы со сла-

бым остаточным магнитным полем — ГФБ, так и оксиды железа с магнитным полем, близким к нулю, — магнетит (FeO · Fe₂O₃) и гематит (Fe₂O₃), а в качестве контроля — не содержащие железо оксид алюминия (Al₂O₃) и кремнезем (nSiO₂ · mH₂O).

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 70 белых мышак-самках массой 23–24 г из питомника «Рапполово», содержащихся в стандартных условиях клиники лабораторных животных «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» при свободном доступе к воде и пище.

Для перевивки использовали злокачественную эпителиальную опухоль Эрлиха, характеристика которой дана в практическом руководстве «Экспериментальные опухоли» [9]. В камере Горяева подсчитывали общее число опухолевых клеток в 0,2 мл. В объеме 0,2 мл содержалось 5 · 10⁶ опухолевых клеток. Взвесь опухолевых клеток Эрлиха в объеме 0,2 мл вводили внутримышечно в правую заднюю конечность 70 животным (первая серия состояла из 30 мышей, вторая — из 40).

В первой серии опытов на 9-е сутки после перевивки опухоли (объем опухоли в среднем составлял 3 см³) мышак-опухоленосители были разделены на три группы по 10 животных в группе. Мышакм контрольной группы внутритопухолево вводили изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,1 мл. Мышакм первой подопытной группы имплантировали в опухоль ферромагнетик — ГФБ, предварительно обработанный ультразвуком для разрушения механических агрегатов порошка. Размер частиц составлял от 0,5 до 10 мкм. Доза ГФБ — 2240 мг/кг, объем — 0,1 мл. Животным второй подопытной группы имплантировали в опухоль суспензию кремнезема с размером частиц 6–10 мкм в объеме 0,1 мл на мышак. Во второй серии опытов, когда объем опухоли на 7-е сутки после перевивки достиг

в среднем 3 см^3 , мышей разделили на четыре группы по 10 животных в группе. Мышам контрольной группы вводили внутрь опухоли изотонический раствор натрия хлорида в объеме $0,1 \text{ мл}$. Животным первой опытной группы имплантировали в опухоль частицы магнетита по $0,1 \text{ мл}$ на мыш, второй группы — частицы гематита в объеме $0,1 \text{ мл}$ на мыш, третьей группы — частицы окиси алюминия нейтрального в объеме $0,1 \text{ мл}$ на мыш. У животных первой и второй серий опытов опухоли измеряли в динамике.

Объем опухолевого узла (V) определяли по формуле эллипсоида: $V = A \cdot B^2 \cdot \pi/6 = A \cdot B^2/2$, где A — наибольший диаметр опухолевого узла, B — перпендикулярный ему диаметр. Противоопухолевую активность оценивали по торможению роста опухоли (в процентах), а также по площади под кинетической кривой роста опухоли и индексу роста опухоли [10].

Торможение роста опухоли ($T\%$) рассчитывали по формуле $T\% = V_k - V_3/V_k \cdot 100$, где V_k — средний объем опухолей в контроле, V_3 — средний объем опухолей в подопытной группе. Для измерения площади под кинетической кривой роста опухоли использовали метод трапеций, базирующийся на формуле

$$S = \sum_{i=1}^{n-1} V_i + V_{i+1}/2 \cdot t_i = \\ = V_1 + V_2/2 \cdot t_1 + V_2 + V_3/2 \cdot t_2 + V_{n-1} + V_n \cdot t_{n-1},$$

где S — площадь под кинетической кривой роста опухоли; V_i — объем опухоли в соответствующем измерении под номером i ; n — число измерений; t_1 — время в днях между первым и вторым измерениями; t_2 — время между вторым и третьим измерениями и т. д.; t_{n-1} — время между предпоследним и последним измерениями.

Определяли количество выживших мышей через 4 нед. после перевивки опухоли. На 28-й день от момента перевивки опухоли в первой серии опытов и на 29-й день во второй серии опытов все выжившие к этому сроку животные были умерщвлены зоветилом и подвергнуты патологоанатомическому вскрытию. Для оценки токсического эффекта изученных средств были взвешены следующие органы мышей: сердце, легкие, почки, надпочечники, селезенка, поджелудочная железа, печень, гипофиз, головной мозг, регионарные лимфатические узлы, опухоль и определены весовые коэффициенты по формуле: весовой коэффициент = вес органа (мг) / масса тела мыши (г). Материал был подвергнут статистической обработке с использованием критериев Фишера и Стьюдента.

Величину остаточного магнитного поля имплантов определяли с помощью высокочувствительного миллигауссметра со щупом DC Milligauss Meter (AlphaLab, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Размер используемых для имплантации частиц в среднем составил несколько микрон, при этом сами частицы были достаточно однородны по размеру (рис. 1). Гексаферрит бария и в меньшей степени магнетит проявляли тенденцию к образованию цепочек и агрегатов, что скорее всего связано со статическим электричеством на поверхности пластиковых плашек, применяемых для фотографирования.

На рис. 2 представлены результаты первой серии опытов по влиянию однократного имплантирования в опухоль ГФБ и кремнезема на динамику роста опухоли Эрлиха, достигшей у белых мышей-самок к моменту имплантирования размера 3 см^3 (условно соответствует III стадии рака у людей).

Как видно из рис. 2, после однократного имплантирования ГФБ в конечность с опухолью объемом 3 см^3 (9-й день после перевивки) наблюдалось умеренное достоверное торможение роста опухоли Эрлиха во все последующие сроки наблюдения. Аналогичные данные были получены нами ранее, когда после имплантирования ГФБ в опухоль меньшего размера (2 см^3) на 6-й день после перевивки зафиксировано более выраженное торможение роста опухоли (на 31 %) [5]. При имплантировании суспензии кремнезема, взятого в качестве контрольного вещества, заведомо не обладающего магнитными или парамагнитными свойствами, противоопухолевого эффекта выявлено не было на протяжении всего исследования. Выраженность и продолжительность эффекта ГФБ и кремнезема на рост бластомы оценивали по площади под кинетической кривой роста опухоли Эрлиха и индексу роста опухоли. Эти данные представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, ГФБ достоверно уменьшает площадь опухоли под кинетической кривой. При стопроцентном росте опухоли у контрольных животных индекс роста опухоли под влиянием ГФБ уменьшился до 81 %. Это свидетельствует, что ферромагнетик на 19 % тормозит рост злокачественной опухоли Эрлиха. Напротив, кремнезем, имплантируемый в опухоль, проявлял тенденцию к некоторой стимуляции (статистически недостоверной) роста опухоли Эрлиха. К моменту окончания опыта (28-е сутки после перевивки опухоли) в контроле погибло 20 % мышей, в группе с имплантацией в опухоль ГФБ — 30 %. Удивительно,

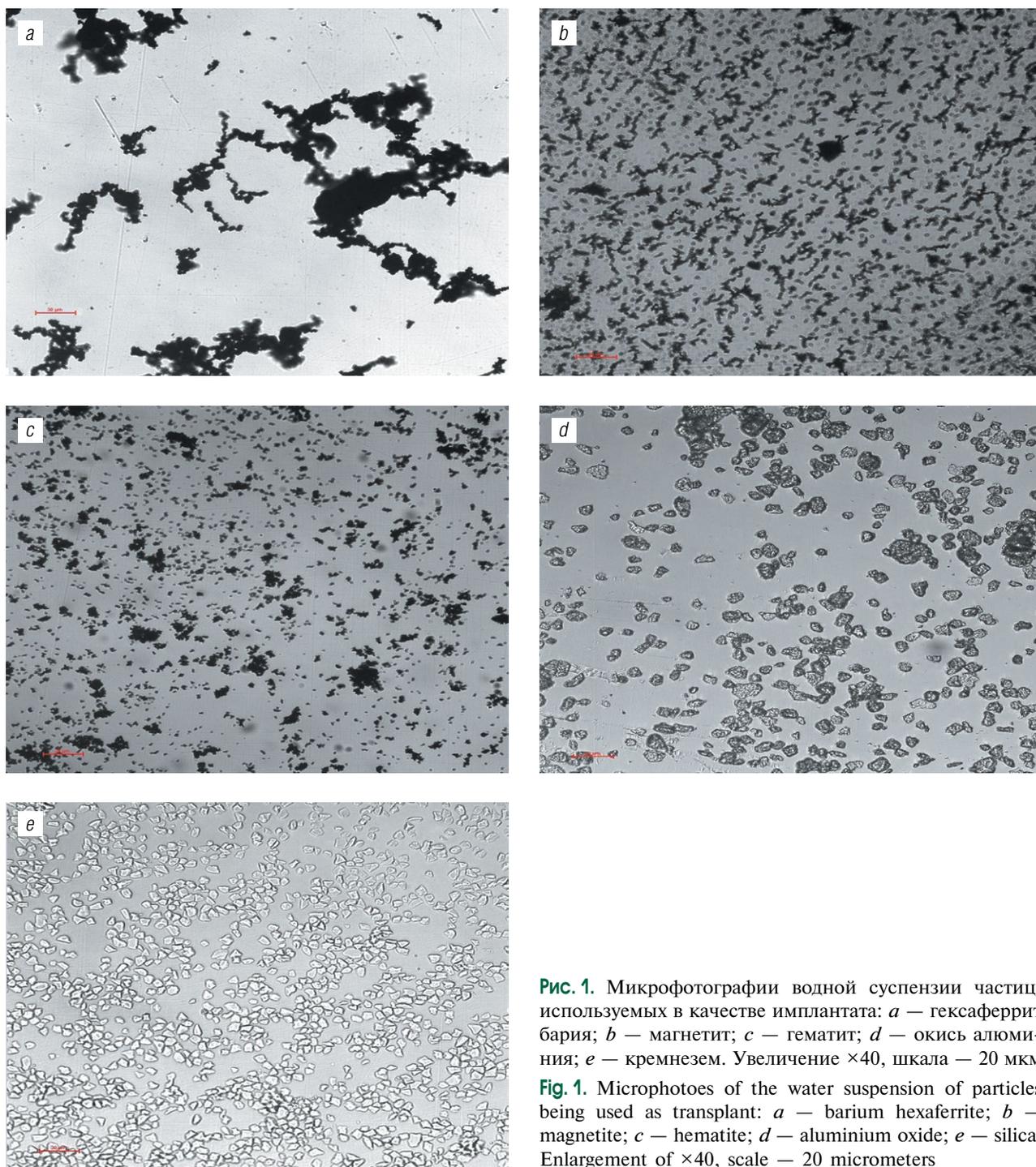


Рис. 1. Микрофотографии водной суспензии частиц, используемых в качестве имплантата: *a* — гексаферрит бария; *b* — магнетит; *c* — гематит; *d* — окись алюминия; *e* — кремнезем. Увеличение $\times 40$, шкала — 20 мкм

Fig. 1. Microphotos of the water suspension of particles being used as transplant: *a* — barium hexaferrite; *b* — magnetite; *c* — hematite; *d* — aluminium oxide; *e* — silica. Enlargement of $\times 40$, scale — 20 micrometers

что в группе животных с имплантированным в опухоль кремнеземом ни одно не погибло, при этом мыши были подвижны, бегали по клетке, несмотря на большие опухоли, волосяной покров был блестящим, отсутствовали явления поноса или выпадения шерсти, что наблюдалось в контрольной группе. При патологоанатомическом вскрытии обращало внимание следующее: у животных контрольной группы и группы мышей, которым внутриопухолево имплантировали ГФБ, в центре опухолевого узла располагались участки не-

кроза, в то время как в группе мышей, которым в опухоль имплантировали кремнезем, у всех животных опухоли оказались без видимых участков некроза, ткань была как бы «живая», равномерно розовой окраски. При взвешивании опухолевых узлов на 28-е сутки после перевивки опухоли (конечная точка наблюдения) средний вес опухоли в контрольной группе составил $11,5 \pm 1$ г, в группе с имплантацией в опухоль ГФБ — $10,1 \pm 0,9$ г, а в группе с имплантированным кремнеземом — $14,0 \pm 1$ г. В группе мышей, которым

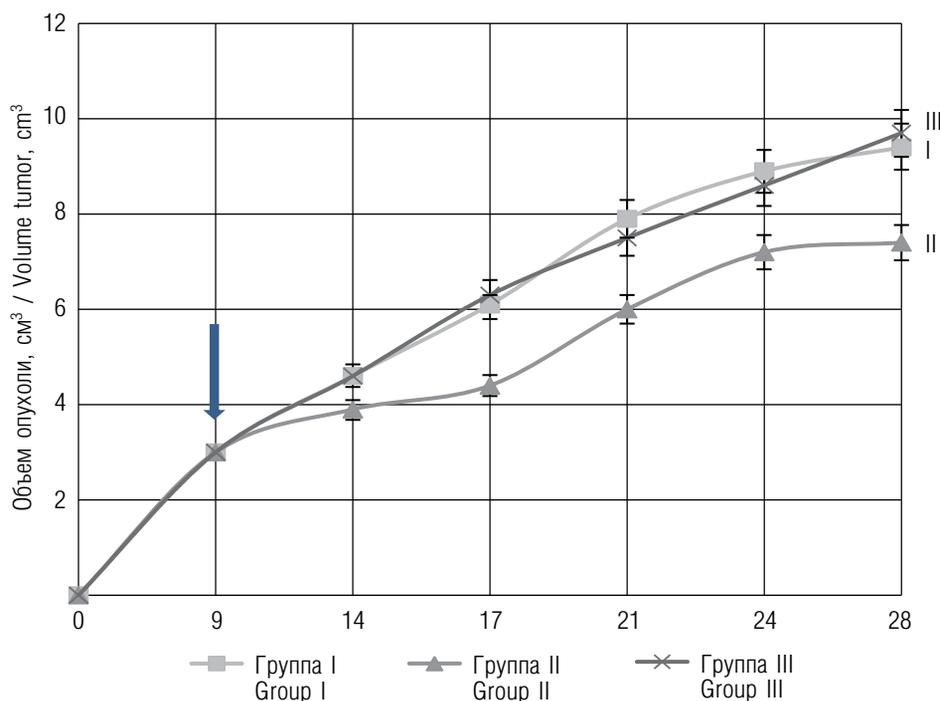


Рис. 2. Влияние гексаферрита бария и кремнезема на динамику роста (объем) солидной опухоли Эрлиха у белых мышей-самок при имплантировании в центр опухолевого узла. 0 — день перевивки опухоли Эрлиха. По оси абсцисс — дни после перевивки опухоли. Стрелкой указан день имплантирования гексаферрита бария или кремнезема в центр опухоли. I — контрольные мыши (инъекция изотонического раствора натрия хлорида); II — гексаферрит бария; III — кремнезем

Fig. 2. Influence of BHF and silica on the dynamics of the growth (volume) of solid Erlich tumor in white female mice at implanting in the centre of the tumor node. 0 — a day of the transplantation of Erlich tumor. On the axis abscissa — days after transplantation of the tumor. The arrow shows the day of implanting BHF or silica in the tumor centre. I — control mice (injection of isotonic sodium chloride solution); II — BHF; III — silica

Таблица 1 / Table 1

Влияние гексаферрита бария или кремнезема на площадь под кинетической кривой и индекс роста опухоли Эрлиха у белых мышей-самок

Influence of barium hexaferrite or silica on the square under the kinetics curve and index of the Erlich tumor growth in white female mice

Экспериментальная группа	Число мышей в группе	Площадь под кинетической кривой, см ² · сут	Индекс роста опухоли, %	Критерий достоверности, p
Контроль I: однократное внутриопухолевое введение изотонического раствора натрия хлорида	10	123,5 ± 5,1	100	
Опыт II: однократное внутриопухолевое имплантирование гексаферрита бария в дозе 2240 мг/кг	10	101,1 ± 3,2	81	<0,05
Опыт III: однократное внутриопухолевое имплантирование кремнезема	10	134,1 ± 6,1	108	>0,05

имплантировали в опухоль ГФБ, отмечалось торможение роста новообразования на 13 %, тогда как в группе животных, которым в опухоль имплантировали кремнезем, напротив, наблюдалась стимуляция роста опухоли на 24 %. При этом, как было указано выше, в группе с имплантацией кремнезема опухоли были без признаков некроза, равномерной розовой окраски, мыши не выглядели угнетенными, гибели животных в группе не было.

Для определения токсического эффекта имплантатов на органы животных с опухолями рассчитывали весовые коэффициенты. В табл. 2 представлены средние значения весовых коэффициентов различных органов мышей-опухоленосителей, которым в опухоль имплантировали ГФБ или кремнезем.

Исходя из табл. 2 можно заключить, что изученные имплантаты не оказывают токсического эффекта на большинство изученных органов.

Таблица 2 / Table 2

Весовые коэффициенты (средние данные) органов мышей-опухоленосителей с однократной имплантацией в опухоль гексаферрита бария или кремнезема
Weight rate (average data) of organs of tumor-carrying mice with a single implantation of BHF or silica in the tumor

Орган	Контрольная группа с опухолью	Имплантация гексаферрита бария	Имплантация кремнезема
Сердце	4,01 ± 0,5	4,16 ± 0,4	4,08 ± 0,4
Легкие	7,64 ± 0,6	7,14 ± 0,5	7,1 ± 0,4
Печень	76,1 ± 7,0	59,8 ± 8	78,09 ± 6,0
Селезенка	11,2 ± 0,2	10,5 ± 0,5	12,12 ± 0,3
Поджелудочная железа	3,77 ± 0,3	3,37 ± 0,4	3,44 ± 0,3
Почки	13,17 ± 0,6	13,17 ± 0,6	14,13 ± 1,0
Надпочечники	0,42 ± 0,11	0,458 ± 0,15	0,72 ± 0,12
Головной мозг	9,07 ± 1,1	10,0 ± 0,8	8,23 ± 0,7
Опухоль	221,7 ± 12,0	300,1 ± 15,0	407,54 ± 1,13
Лимфатические узлы	6,68 ± 0,18	2,2 ± 0,3*	9,47 ± 0,4
Гипофиз	0,049 ± 0,01	0,089 ± 0,02	0,16 ± 0,01

Примечание. *разница статистически достоверна.

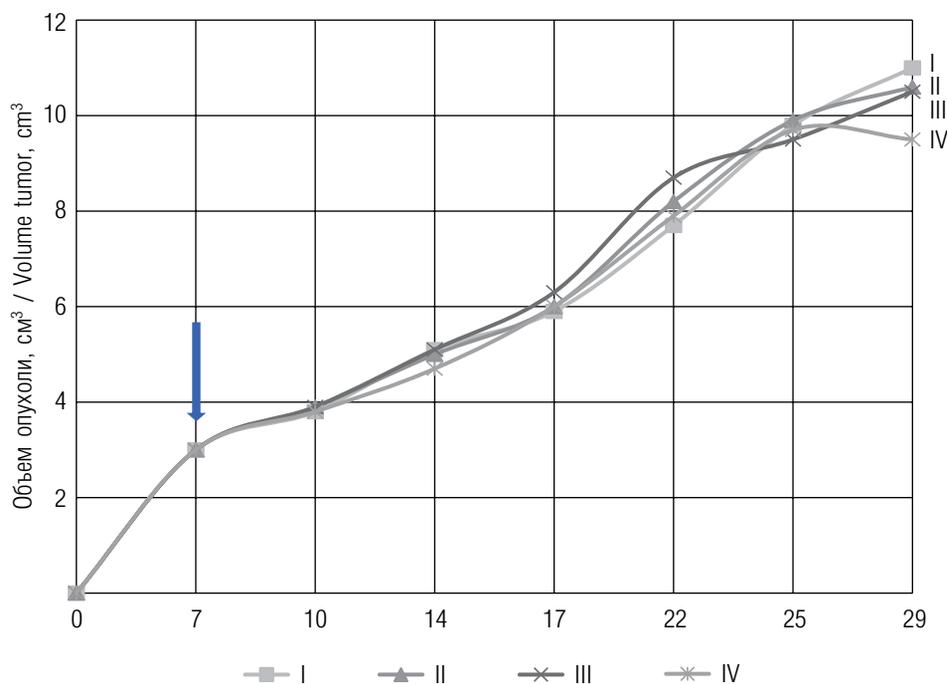


Рис. 3. Влияние имплантатов магнетита, гематита и окиси алюминия на динамику роста солидной опухоли Эрлиха у белых мышей-самок. 0 — начальная точка эксперимента — перевивка опухоли Эрлиха. По оси абсцисс — дни после перевивки опухоли. Вертикальная стрелка — день имплантирования магнетита, гематита или окиси алюминия в центр опухоли. I — контрольные мыши (изотонический раствор натрия хлорида); II — магнетит; III — гематит; IV — окись алюминия. Разница между контрольной и опытными группами на всех сроках исследования статистически недостоверна

Fig. 3. Influence of implants of magnetite, hematite and aluminium oxide on the dynamics of the growth of Erlich solid tumor in white female mice. 0 — initial point of the trial — transplantation of Erlich tumor. On the axis abscissa — days after transplantation of the tumor. Vertical arrow — a day of implanting magnetite, hematite or aluminium oxide in the centre of tumor. I — control mice (isotonic sodium chloride solution); II — magnetite; III — hematite; IV — aluminium oxide. The difference between control and experienced groups for all the duration of the study is statistically unreliable

Исключение составляют лимфатические узлы (под влиянием ГФБ весовой коэффициент достоверно уменьшался), а также печень (весовой коэффициент тоже уменьшался), в связи с чем необходимы дальнейшие исследования. Уменьшение веса лимфатических узлов у животных с опухолью Эрлиха под влиянием ГФБ в какой-то мере объясняет ранее описанный нами эффект полного подавления региональных метастазов в аналогичных экспериментах, проведенных на опухоли ЛИО-1 [4]. Видимо, ГФБ предотвращает распространение опухолевых клеток в регионарные лимфатические узлы.

Во второй серии опытов на модели опухоли Эрлиха были изучены эффекты других имплантатов на рост бластомы. На рис. 3 показаны результаты опыта по влиянию магнетита, гематита и окиси алюминия на динамику роста солидной опухоли Эрлиха у мышей-самок при имплантировании суспензии вещества на 7-е сутки, когда опухоль достигала размера 3 см^3 .

Как следует из рис. 3, ни магнетит, ни гематит, ни окись алюминия не оказывали противоопухолевого эффекта в течение всего срока наблюдения. К концу опыта (29-е сутки после перевивки опухоли) в контрольной группе погибло 50 % мышей, такая же гибель наблюдалась в группе животных, которым имплантировали в опухоль окись алюминия (50 %). В группе мышей, которым в опухоль имплантировали магнетит, погибло 30 % животных, а при имплантации в опухоль гематита — 20 %.

При обследовании опухолевых узлов было выявлено, что центральная часть опухоли (около половины) представляет некротическую массу.

При патологоанатомическом обследовании оставшихся в живых к 29-му дню мышей-опухоленосителей не было обнаружено изменений в весовых коэффициентах. Вес опухолей в контрольной группе составил $11,4 \pm 0,9 \text{ г}$, в группе мышей, которым в опухоль имплантировали магнетит, — $9,4 \pm 1,0 \text{ г}$, в группе животных с имплантацией в опухоль гематита — $10,9 \pm 1,0 \text{ г}$ и в группе с имплантацией в опухоль окиси алюминия — $10,8 \pm 0,9 \text{ г}$.

Следует отметить, что кристаллы магнетита ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), как и ГФБ ($\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$), имеют структуру шпинели, обладают магнитными свойствами и во многих отношениях схожи. Тем не менее антибластомный эффект проявляет только ГФБ, что продемонстрировано в данной работе на примере опухоли Эрлиха достаточно большого размера ($\sim 3 \text{ см}^3$ на момент инъекции ГФБ) и ранее в еще более выраженной форме на модели опухоли Эрлиха меньшего размера ($\sim 2 \text{ см}^3$) — торможение роста бластомы на 66 % и увеличение продолжительности жизни на 65 % [4–6]. Проведенные

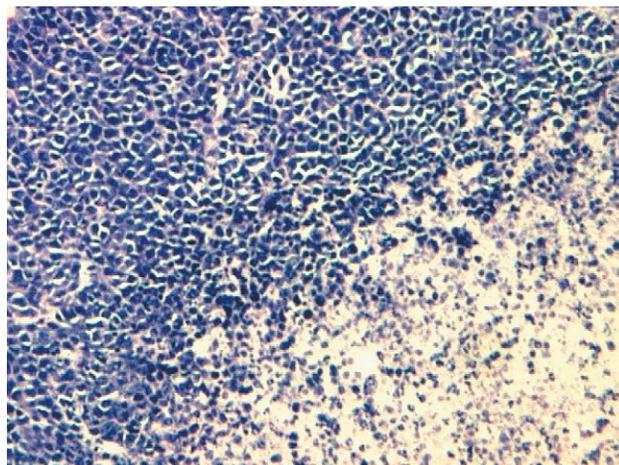


Рис. 4. Опухоль Эрлиха. 29-е сутки после перевивки. Слева — опухолевые клетки, справа — некротическая масса. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

Fig. 4. Tumor of Erlich. 29th days after transplantatio tumoris. On the left are tumor cages. On the right are tumor nekroz. Colouring by hematoxylin and eosin, $\times 50$

нами ранее детальные исследования мембранного и дзета-потенциалов [6] показали, что в опухолевых клетках они снижаются после инъекции ГФБ с остаточным магнитным полем имплантата около 100–150 мГс (за вычетом магнитного поля Земли), то есть его действие ограничено размером опухоли. Это позволило предположить, что в основе противоопухолевого действия ГФБ лежат изменения мембран опухолевых клеток под действием слабого постоянного магнитного поля.

Выводы

1. Гексаферрит бария, имплантируемый в опухоль Эрлиха большого размера (3 см^3 на момент инъекции ГФБ), оказывал умеренный противоопухолевый эффект на всех сроках исследования (до 28-го дня). Остаточное магнитное поле имплантата ГФБ составляло около 150 мГс (после вычета магнитного поля Земли).
2. Окислы железа с остаточным магнитным полем, близким к нулю, — магнетит и гематит — не оказывали противоопухолевого действия.
3. Окись алюминия и кремнезем также не проявляли противоопухолевого эффекта на всех сроках исследования. Напротив, в отношении кремнезема наблюдалась даже некоторая тенденция к стимуляции роста бластомы.
4. В то время как во всех группах к 28–29-му дню после перевивки опухоли погибло от 20 до 50 % мышей-опухоленосителей, в группе с имплантацией в опухоль кремнезема выжили все животные, а сами опухоли были без признаков некроза.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках госконтракта с Министерством здравоохранения РФ «Разработка инновационных технологий и набора реагентов для высокоэффективного выделения свободно циркулирующей ДНК крови на основе бифункционального ДНК-связывающего наноконструкта».

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено протоколом Комитета по этике № 08-19 от 22.11.2019.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 5. – С. 578–591. [Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. *Vopr Onkol.* 2018;64(5):578-591. (In Russ.)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2018. 250 p. (In Russ.)]
3. Гершанович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. – СПб.: СОТИС, 1999. – 152 с. [Gershanovich ML, Filov VA, Akimov MA, Akimov AA. Vvedenie v farmakoterapiyu zlokachestvennykh opukholey. Saint Petersburg: SOTIS; 1999. 152 p. (In Russ.)]
4. Евтушенко В.И., Вершинина С.Ф., Гранов А.М. Подавление роста и метастазирования злокачественных новообразований с помощью внутриопухолевой имплантации гексаферрита бария // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № S2. – С. 68. [Evtushenko VI, Vershinina SF, Granov AM. Podavlenie rosta i metastazirovaniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy s pomoshch'yu vnutriopukholevoy implantatsii geksaferrita bariya. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2009;(S2):68. (In Russ.)]
5. Гранов А.М., Вершинина С.Ф., Маркочев А.Б., и др. Оценка противоопухолёвого эффекта ферромагнитного имплантата в эксперименте // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11. – № 4. – С. 51–57. [Granov AM, Vershinina SF, Markochev AB, et al. Evaluation of antitumoral effect of ferromagnetic implant in the experiment. *Med Akad Z.* 2011;11(4):51-57. (In Russ.)]
6. Гранов А.М., Карелин М.И., Гранов Д.А., и др. Магнито-жесткий ферромагнетик в экспериментальной онкологии и клинике / под ред. А.М. Гранова. – СПб.: Фолиант, 2015. – 120 с. [Granov AM, Karelin MI, Granov DA, et al. Magnitozhestkiy ferromagnetik v eksperimental'noy onkologii i klinike. Ed. by A.M. Granov. Saint Petersburg: Foliant; 2015. 120 p. (In Russ.)]
7. Гранов А.М., Вершинина С.Ф., Самсонов Р.Б., и др. Противоопухолёвый эффект имплантации гексаферрита бария мышам SHR с односторонней и билатеральной лимфосаркомой ЛИО-1 // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 82–87. [Granov AM, Vershinina SF, Samsonov RB, et al. Antineoplastic effect of implantation of barium hexaferrite to shr mice suffering with unilateral and bilateral lymphosarcoma LIO-1. *Med Akad Z.* 2017;17(1):82-87. (In Russ.)]
8. Kim JS, Yoon TJ, Yu KN, et al. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. *Toxicol Sci.* 2006;89(1):338-347. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj027>.
9. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Экспериментальные опухоли: практическое руководство. – СПб.: Галаника, 2018. – 68 с. [Vershinina SF, Stukov AN. Eksperimental'nye opukholi. Prakticheskoe rukovodstvo. Saint Petersburg: Galanika; 2018. 68 p. (In Russ.)]
10. Стуков А.Н., Иванова М.А., Никитин А.К., и др. Индекс роста опухоли как интегральный критерий эффективности противоопухолёвой терапии в эксперименте // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47. – № 5. – С. 616–618. [Stukov AN, Ivanova MA, Nikitin AK, et al. Indeks rosta opukholi kak integral'nyy kriteriy effektivnosti protivopukholevoy terapii v eksperimente. *Vopr Onkol.* 2001;47(5):616-618. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

София Фатхутдиновна Вершинина — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-8751-9168>. SPIN-код: 5864-5627. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

Владимир Иванович Евтушенко — д-р биол. наук, главный научный сотрудник, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1577-4178>. SPIN-код: 6167-0141.

Sofia F. Vershinina — leading researcher, Federal State Budget Institution Acad. A.M. Granov Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8751-9168>. SPIN-code: 5864-5627. E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru.

Vladimir I. Evtushenko — head researcher, Federal State Budget Institution Acad. A.M. Granov Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1577-4178>. SPIN-code: 6167-0141.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

София Фатхутдиновна Вершинина / Sofia F. Vershinina
E-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru