

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИМПУЛЬСНОГО ШИРОКОПОЛОСНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ

С.В. Зиновьев¹, А.Н. Евдокимов², К.Ю. Сахаров³,
В.А. Туркин³, А.И. Алешко³, А.В. Иванов¹

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

² Центральный научно-исследовательский институт химии и механики, Москва

³ Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений, Москва

Проведено исследование действия сверхширокополосного импульсно-периодического СВЧ-излучения на опухоли мышей *in vivo*. Использование такого излучения в комбинированной противоопухолевой терапии позволило получить торможение скорости роста карциномы легкого Льюис на 70–80 % по сравнению с действием одного только химиопрепарата (циклофосфана). Теоретический расчет энергии, поступающей на объект облучения, указывает на то, что реализация полученного эффекта происходит через нетепловые механизмы.

Ключевые слова: *сверхширокополосное СВЧ-излучение, опухоль, комбинированное воздействие*

Введение

Одной из современных проблем онкологии является поиск новых медицинских технологий, которые были бы способны увеличивать эффективность противоопухолевой и антиметаболической терапии, а также снижать токсические эффекты химиопрепаратов. В ряде медицинских исследований было показано, что облучение организма электромагнитным излучением (ЭМИ) СВЧ-диапазона увеличивает эффективность химиотерапии и приводит к увеличению продолжительности жизни [1].

При действии на организм млекопитающих, в том числе и человека, импульсного ЭМИ существенную роль играет нетепловое или осцилляторное действие, вызванное электрохимическими изменениями в сложных биологических структурах (изменяется химизм клеток, степень дисперсности биологических структур, осмотическое давление, проницаемость,

поверхностное натяжение и др.). Весьма вероятно также реализация эффектов данного фактора и через различные виды резонансных взаимодействий с биообъектами (параметрический, стохастический, диссипативный резонанс, геометрические резонансы) [2].

Исследования по применению импульсных источников ЭМИ для нетеплового воздействия на искусственные и естественные среды различной природы активно проводятся в настоящее время. Так, в Институте радиотехники и электроники РАН (ИРЭ, Москва) проведён цикл экспериментов по нетепловому воздействию на биообъекты мощными радиоимпульсами наносекундной длительности. В работе использовались релятивистские черенковские генераторы трехсантиметрового диапазона длин волн. Их пиковая мощность составляла, порядка 100 МВт, длительность импульсов – 5 и 15 нс. Изучалась реакция как сравнительно простых

систем, например, кожи лягушки [3], так и сложных, таких как злокачественные опухоли у млекопитающих. В последнем случае воздействию подвергались крысы с привитой им карциносаркомой Уокера [4]. Наблюдалось уменьшение скорости роста опухоли и увеличение продолжительности жизни на 30 % по сравнению с контрольной группой животных. Исследования показали, что у облученных крыс активизируется иммунная система [5], чем, видимо, и объясняются полученные результаты. Предполагалось, что основную роль в реакции биобъектов играют клеточные мембраны, так как величина напряженности электрического поля в них сопоставима с величиной поля воздействующего излучения. Отметим, что эксперименты этого типа относятся к так называемым нетепловым воздействиям, так как энергия каждого импульса и всей серии в целом весьма мала и не способна существенно изменить общую температуру объекта. Аналогичный тип воздействия с помощью генераторов миллиметрового излучения малой мощности уже сравнительно давно развивается и имеет успешные медицинские применения (КВЧ-терапия) [6, 7].

Целью настоящего исследования было изучение возможности применения импульсного широкополосного электромагнитного СВЧ-излучения с заданными параметрами в терапии злокачественных новообразований.

Материал и методы

Лабораторная установка

Лабораторная установка представляла собой излучатель сверхкоротких электромагнитных импульсов (СКИ), включающий в себя: полупроводниковый генератор высоковольтных импульсов напряжения (ГИН) и антенно-фидерную систему (АФС) на основе решетки из четырех ТЕМ-рупоров [8]. В раскрытие антенны предусмотрена рабочая зона для размещения облучаемых объектов. Контроль параметров СКИ ЭМИ осуществляется при помощи измерительного преобразователя ИППЛ-Л. Внешний вид излучателя приведен на рис. 1.

Полупроводниковый генератор высоковольтных импульсов напряжения (производство фирмы "ФИД-Технологии") предназначен для возбуждения антенной решеткой. Генератор воспроизводит импульсы напряжения со следующими параметрами:

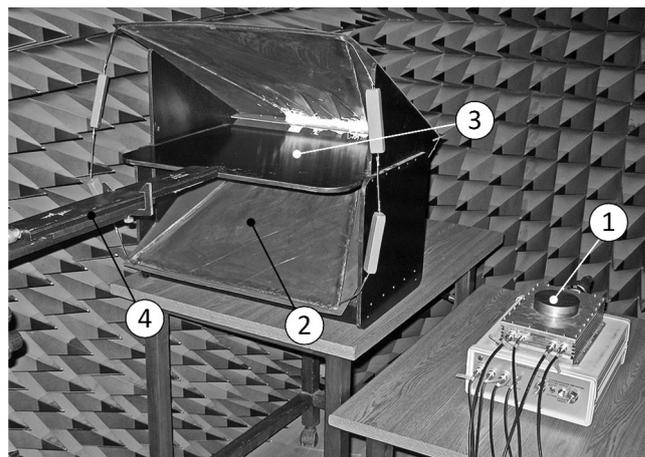


Рис. 1. Внешний вид излучателя сверхкоротких импульсов электромагнитного излучения (1 – генератор высоковольтных импульсов напряжения, 2 – антенно-фидерная система, 3 – рабочая зона, 4 – измерительный преобразователь ИППЛ-Л)

- ✓ амплитуда – $U_{Г_max}=54,7$ кВ;
- ✓ длительность импульса по полувысоте – $t_{и}=220$ пс;
- ✓ частота следования импульсов – от 1 до 200 Гц (при внешнем запуске);

Выход ГИН согласуется со входом антенной решетки из четырех ТЕМ-рупоров устройством для ввода высоковольтных импульсов на протяжении в ТЕМ-рупорную антенну [9]. На рис. 2 показана схема рабочей зоны, расположенной в раскрытие антенны. Размеры рабочей зоны 400×500 мм.

В точках M_1 , M_2 и M_3 в рабочей зоне излучателя (см. рис. 2) были проведены измерения напряженности импульсного электрического поля. Регистрация импульсов производилась при помощи измерительного преобразователя ИППЛ-Л (коэффициент преобразования $5,11 \cdot 10^{-4}$ В/(В/м), время нарастания переходной характеристики 53 пс, длительность переходной характеристики 4,6 нс) [10] и стробоскопического осциллографа Tektronix CSA8000 (полоса пропускания 50 ГГц). На рис. 3 показаны зарегистрированные осциллограммы, а результаты их обработки приведены в табл. 1.

Выполнен расчет энергии, поступающей на каждый объект облучения в точках наблюдения M_1 , M_2 , M_3 . Мгновенное значение плотности потока энергии излучения в направлении распространения СК ЭМИ составляет:

$$P(t) = [E(t) \times H(t)] = \frac{E^2(t)}{377},$$

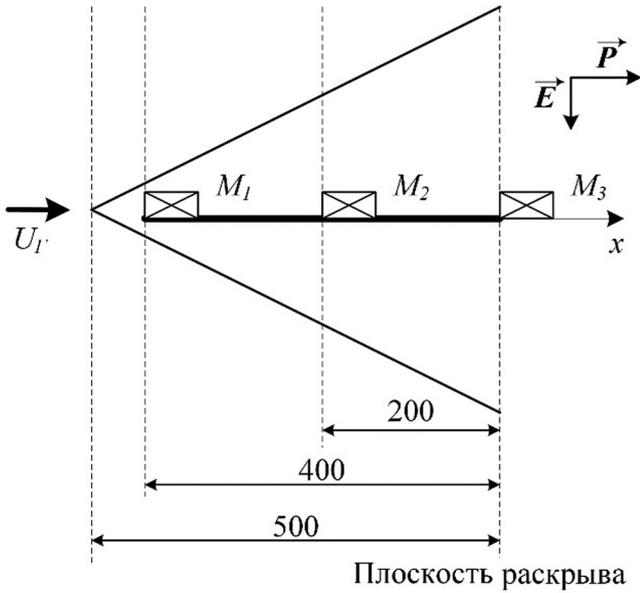


Рис. 2. Схема рабочей зоны (вид сбоку)

где $E(t)$ и $H(t)$ – мгновенные значения напряженности электрического и магнитного полей, соответственно. Переход только к мгновенному значению электрического поля справедлив для потерь в среде, где соблюдается соотношение $E/H=377$ (характеристический импеданс вакуума).

Вычислив интеграл $P(t)$ по времени за длительность импульса T , можно найти значение плотности потока энергии за один импульс. Тогда энергия, поступающая на объект излучения площадью S за один импульс вычисляется по формуле:

$$W = S \cdot \int_0^T \frac{E^2(t)}{377} dt.$$

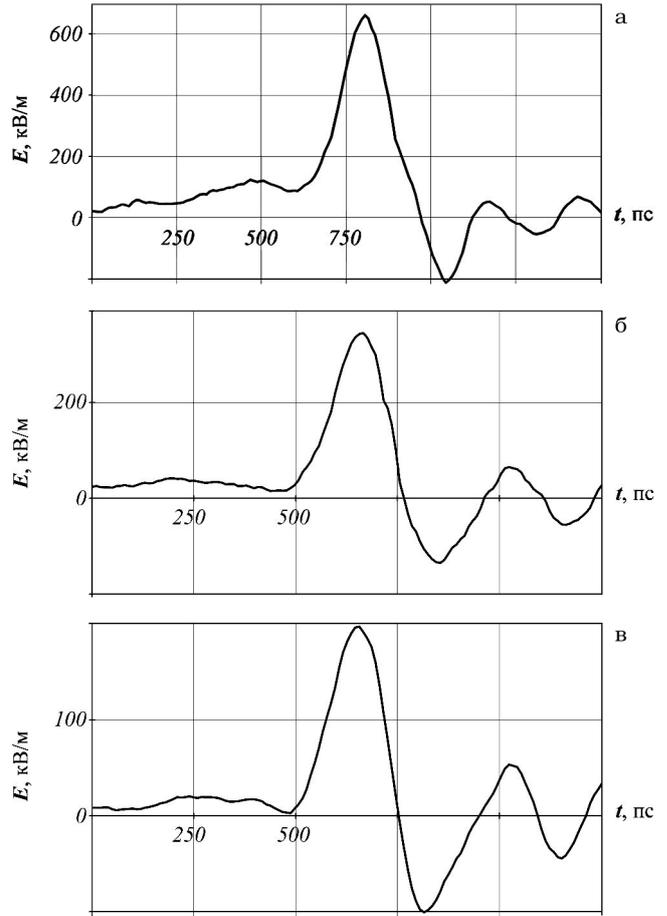


Рис. 3. Осциллограммы сверхкоротких электромагнитных импульсов в рабочей зоне излучателя: а) в точке M_1 , б) в точке M_2 , в) в точке M_3

Средняя мощность излучения, поступающего на площадь S , зависит от частоты следования импульсов F :

$$P_{cp} = W \cdot F.$$

Таблица 1

Результаты обработки осциллограмм

Точка измерений	Амплитуда импульса электрического поля E , кВ/м	Длительность импульса по уровню 0,5 от амплитуды $t_{0.5}$, пс			
M_1	632	150			
M_2	326	180			
M_3	199	200			
Точка измерений	Энергия за один импульс W , Дж	Средняя мощность за период при $F=6$ Гц, P_{cp} , Вт	Средняя мощность за период при $F=13$ Гц, P_{cp} , Вт	Средняя мощность за период при $F=200$ Гц, P_{cp} , Вт	
M_1	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$7,8 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$2,6 \cdot 10^{-2}$	
M_2	$3,1 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$6,2 \cdot 10^{-3}$	
M_3	$9,9 \cdot 10^{-6}$	$5,9 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-3}$	

Лабораторные животные и опухолевые штаммы

В экспериментах использовали мышей линии С57В16 и гибридов первого поколения ВDF1 с массой тела 20–25 г. Мышей получали из питомника “Столбовая” и содержали в отделе лабораторных животных РОНЦ им. Н.Н. Блохина на обычном рационе питания. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными.

В качестве модели солидной опухоли была выбрана карцинома легких Льюис (LLC); полученная из банка опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Данная опухоль возникла спонтанно, как карцинома лёгких мышей линии С₅₇В1₆ в 1951 г. Перевивается на 12–14 сутки роста, метастазирует гематогенно в лёгкие практически в 100 % случаев. Считается, что эта опухоль по чувствительности к противоопухолевым препаратам аналогична солидным опухолям человека. В рассматриваемых экспериментах опухоль перевивали внутримышечно в мышцу бедра по стандартной методике. Опыты заканчивали на момент гибели от развития опухолевого процесса всех лабораторных животных.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований оценивали принципиальную возможность получения терапевтического результата на выбранной модели развития опухолевого процесса и осуществляли поиск наиболее эффективных параметров воздействия импульсного широкополосного ЭМИ.

Эксперименты начинали на 7–8 сутки после перевивки опухоли. Все мыши были рандомизированы и разделены по группам. Воздействие импульсным широкополосным ЭМИ на лабораторных животных (мышь с перевитой карциномой лёгких Льюис) осуществляли в следующих режимах, каждому из которых соответствовала своя группа животных: на частотах следования импульсов – 13, 16, 20, 200 Гц и на каждой из частот в начальной части рупорной антенны M_1 , её средней части M_2 и дальней (торцевой) части антенны M_3 . Значения частот были выбраны из анализа литературы [11]. В каждой из зон формировалась своя интегральная напряжённость электромагнитного поля (ЭП), которая соответствующим образом детектировалась. В экспериментах варьировалось также

время непрерывного нахождения лабораторных животных в ЭП (от 2 до 6 часов) и количество проведённых сеансов облучения (от 1 до 3).

На протяжении всего времени облучения мыши находились в свободном состоянии в пластиковых контейнерах (по 5 шт.) или индивидуально в пластиковых пеналах. Соответственно были выделены две контрольные группы (в контейнерах и пеналах), находившиеся в отдалённом от экспериментальной установки помещении, в котором напряжённость ЭП была как минимум, на два порядка ниже, чем в зонах размещения экспериментальных групп животных.

На данном этапе исследований было выполнено 4 эксперимента, в каждом из которых было использовано от 30 до 60 лабораторных животных. По окончании воздействия физиологическое состояние мышей всех опытных групп было нормальным и практически не отличалось от состояния мышей в контрольных группах. Проводилось измерение объема опухолей в динамике и строились кинетические кривые их роста до 30 дня с момента перевивки опухолей. Строились также кривые выживаемости лабораторных животных в опытных и контрольной группах. Этот параметр рассчитывали на 10 сутки с момента перевивки опухоли и до момента начала гибели мышей от развития опухолевого процесса.

Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдался при воздействии на лабораторных животных с перевитой опухолью карцинома лёгких Льюис импульсным ЭМИ на частотах 13 и 16 Гц, при напряжённости поля 220 кВ/м (рис. 4). Контейнер с животными располагался непосредственно перед срезом рупорной антенны. Для данной группы животных процент торможения роста опухоли на протяжении двух недель после воздействия составлял 40–50 % по отношению к контролю. При воздействии ЭМИ с частотой 20 Гц достоверные различия в кинетике роста в контрольной и опытной группе наблюдались только в случае нахождения животных опытной группы в ближней зоне рупорной антенны и они были менее выражены. При воздействии частотой 200 Гц терапевтического эффекта излучения практически не отмечено.

Через месяц после перевивки опухолей их размеры становятся практически одинаковыми во всех группах животных. Вследствие этого не наблюдается статистически достоверных отличий в продолжительности жизни животных в опытных и контрольной группах, хотя

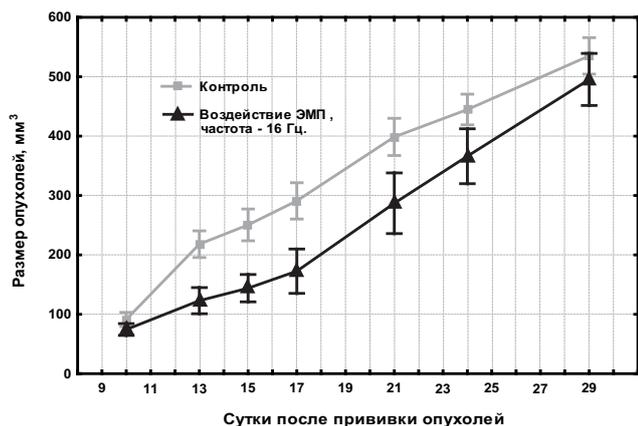


Рис. 4. Рост первичного узла опухоли LLC (карцинома лёгкого Льюис) у мышей линии BDF1(C₅₇BL * DBA) при воздействии ЭМИ

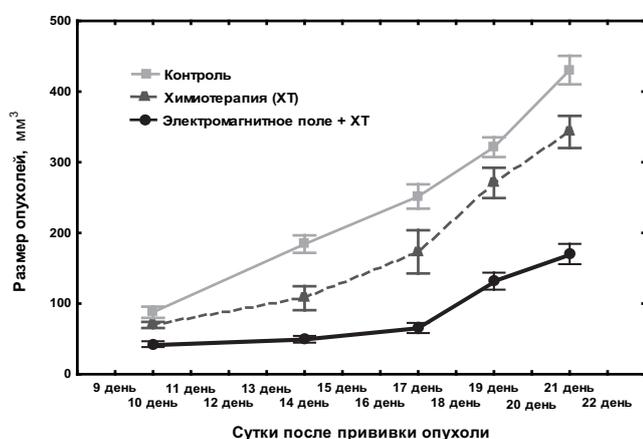


Рис. 5. Рост первичного узла опухоли LLC (карцинома лёгкого Льюис) у мышей линии BDF1(C₅₇BL * DBA) при комбинированном воздействии ЭМИ + циклофосфан

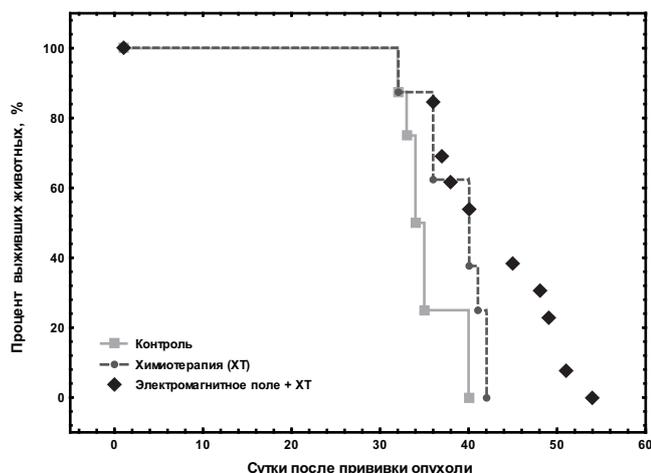


Рис. 6. Выживаемость мышей с опухолью карцинома лёгкого Льюис при различных воздействиях

можно отметить, что 11 % от общего числа животных опытных групп были живы на момент гибели всех мышей в контроле.

На втором этапе исследований оценивали возможность применения импульсного широкополосного излучения в режиме комбинированной противоопухолевой терапии с химиотерапевтическим (х/т) препаратом. В качестве х/т препарата был выбран циклофосфан, который вводился в дозе 200 мг/кг однократно животным экспериментальных групп непосредственно перед проведением сеанса облучения. Фиксировалась кинетика роста опухолей и кривые выживаемости лабораторных животных.

Наиболее значимый результат получен при использовании ЭМИ заданных параметров в качестве компонента комбинированной противоопухолевой терапии. Процент торможения роста опухоли составлял 70–80 %, по отношению к действию только одного х/т препарата начиная с 2,5 недель после прививки опухоли и до окончания эксперимента (рис. 5). При этом средняя продолжительность жизни лабораторных животных в группе с комбинированным воздействием была достоверно выше, чем у животных, которым вводили только один циклофосфан (50 % животных в группе с комбинированным воздействием были живы, когда все мыши, получавшие только химиопрепарат, погибли от развития опухолевого процесса) (рис. 6).

Заключение

Полученные результаты показали потенциальную значимость использования импульсного широкополосного электромагнитного СВЧ-излучения для воздействия на опухоль. Вместе с тем, данные результаты являются предварительными и далеко не исчерпывающими потенциальные возможности данного метода. В связи с этим целесообразно провести эксперименты на других типах опухолей, уточнить значения наиболее эффективных для этих опухолей частот следования импульсов, увеличить напряжённость электрического поля в электромагнитной волне, использовать другие химиотерапевтические препараты. Крайне целесообразно проведение после облучения детоксикационных мероприятий, которые должны привести к увеличению продолжительности жизни лабораторных животных. Выполнение этой программы исследований может позволить создать перспективный метод повышения эффективности борь-

бы со злокачественными новообразованиями, в том числе за счёт повышения эффективности существующих методов химиотерапии.

Авторы благодарят председателя совета директоров ЗАО «ФИТ», к.ф.-м.н. Ефанова Фёдора Михайловича за предоставленный уникальный генератор сверхкоротких широкополосных импульсов, а также выражают искреннюю благодарность за финансовую поддержку проведённых исследований заместителю генерального директора ООО «ДИТРАС» Хроматову Александру Ивановичу, без которой эта работа не состоялась бы.

Список литературы

1. Douwes F, Bogovic J, Douwes O. et al. Whole body hyperthermia (WBH) in combined with platinum-containing drugs in patients with recurrent ovarian cancer. // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2004, **9**, P. 85–91.
2. Зиновьев С.В. Нелинейные взаимодействия слабого электромагнитного излучения с биообъектами: физические механизмы. // В сб. «Интеллектуальный форум – Открытая дверь». – М., 2007, С. 33–38.
3. Девятков Н.Д., Чернов З.С., Бецкий О.В. и соавт. Нетепловое воздействие СВЧ импульсов наносекундной длительности на трансэпителиальный перенос ионов натрия. // *Биофизика*, 1982, **28**, вып. 3, С. 558–560.
4. Девятков Н.Д., Бецкий О.В., Кабисов Р.К. и соавт. Воздействие низкоэнергетического импульсного КВЧ- и СВЧ-излучений наносекундной длительности с большой пиковой мощностью на биологические структуры (злокачественные образования). // *Биомед. радиоэлектроника*, 1998, № 1, С. 56–62.
5. Девятков Н.Д., Плетнев С.Д., Бецкий О.В., Файкин В.В. Воздействие низкоэнергетического импульсного СВЧ-излучения наносекундной длительности с большой пиковой мощностью на развитие злокачественных новообразований. // *Биомед. радиоэлектроника*, 2000, № 10, С. 29–36.
6. Евдокимов А.Н., Пруцков В.И., Сиренко А.И., Терентьев Ю.В. Способ торможения роста злокачественных новообразований с помощью электромагнитного излучения. Патент РФ № 2282470 от 31.03.2003 г.
7. Грачёв В.И., Колесов В.В. Методы и аппаратура для КВЧ-пунктурной терапии. // *Радиоэлектроника, наносистемы, информационные технологии-2009*, Т. 1, № 1–2, С. 171–193.
8. Sokolov A.A., Sakharov K.Yu., Mikheev O.V. et al. Radiators of ultrashort electromagnetic pulses, // In: *Ultra-wideband and Ultrashort Impulse Signals, The Third Internat. Conf.*, Sevastopol, Ukraine, Sept. 2006, P. 203–205.
9. Устройство для ввода высоковольтных импульсов напряжения в ТЕМ-рупорную антенну: Патент РФ № 2185012. Публ. 10.07.02, Бюл. № 19 – 5 с. Действие патента восстановлено 27.07.2008.
10. Sakharov K.Yu., Turkin V.A., Mikheev O.V. et al. A picosecond pulsed electric field strength measuring transducer. // *Measurement Techniques*, 2014, **57**, No. 2, P. 201–205.
11. Литвяков Н.В., Булдаков М.А., Чердынцева Н.В. и соавт. Влияние импульсно-периодического СВЧ-излучения на синтез нуклеиновых кислот в опухолевых клетках. // *Радиац. биол. Радиоэкология*. 2005, **45**, №4, С. 460–463.

DETERMINATION OF THERAPEUTIC VALUE OF ULTRA-WIDEBAND PULSED ELECTROMAGNETIC MICROWAVE RADIATION ON MODELS OF EXPERIMENTAL ONCOLOGY

S.V. Zinovev¹, A.N. Evdokimov², K.Y. Sakharov³, V.A. Turkin³, A.I. Aleshko³, A.V. Ivanov¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Chemistry and Mechanics, Moscow, Russia

³ All-Russian Research Institute for Optical and Physical Measurements, Moscow, Russia

A study of the impact of ultra-wideband periodic pulsed microwave radiation on the tumor-bearing mice *in vivo* has been made. The application of such radiation in the combined antitumor therapy allowed achieving the growth rate inhibition of Lewis lung carcinoma by 70–80 % compared with the effect achieved of the chemotherapy alone (cyclophosphamide). The theoretical estimate of energy supplied to the object of irradiation indicates that the realization of the obtained effect is achieved through non-thermal mechanisms.

Key words: *ultra-wideband microwave radiation, tumor, combined treatment*

E-mail: ivavi@yandex.ru