

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ГИПЕРТЕРМИИ НА ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЦИСПЛАТИНА И ДОКСОРУБИЦИНА

И.Д. Трещалин, Э.Р. Переверзева, Д.А. Бодягин, М.И. Трещалин, А.Л. Николаев
НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН, г. Москва

Ключевые слова: локальная ультразвуковая гипертермия, крысы, цисплатин, доксорубин, токсичность

Целью работы являлась экспериментальная оценка влияния локальной ультразвуковой гипертермии на токсичность цисплатина и доксорубина.

Материалы и методы. Исследование проведено на 90 здоровых неинбредных крысах-самках массой тела 280–300 граммов. Препараты цисплатин (2,5 мг/кг) и доксорубин (1,5 мг/кг) вводили внутривенно пятикратно с интервалом 24 ч за 15 мин до проведения локальной гипертермии. Локальному ультразвуковому гипертермическому воздействию подвергали участок мышц бедра животных. Параметры оценки токсичности: состояние и поведение животных, масса тела, клинические и биохимические показатели крови, клинический анализ мочи, ЭКГ. Данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия «t» Стьюдента. Участки внутренних органов и мышцы бедра из области воздействия подвергали патоморфологическому исследованию.

Результаты. Локальная ультразвуковая гипертермия (УЗГТ) в изученном режиме практически не изменяет клинико-лабораторных показателей животных. Морфологические изменения внутренних органов имеют в основном реактивный характер, местно-тканевые реакции выражены умеренно. Сочетанное применение УЗГТ с доксорубином и цисплатином не усиливает токсических свойств противоопухолевых препаратов, морфологические изменения возникают в тех же органах, что и при использовании препаратов в монорежиме, а характер повреждения их структуры практически такой же.

Заключение. Сочетание доксорубина или цисплатина с УЗГТ не приводит к возникновению новых видов токсичности. При клиническом применении контроль токсичности всех сочетаний может быть сведен к контролю токсичности доксорубина или цисплатина. При сочетании с УЗГТ проявления токсического действия цисплатина могут быть несколько отсрочены.

Введение

Многочисленными исследованиями показано, что гипертермия в интервале 41–43 °С является мощным адъювантом химиотерапии [1–6]. Большинство специалистов склонны считать локальные виды гипертермии более перспективными для использования в широкой клинической практике, при этом существенное значение имеет метод нагрева опухоли. Для гипертермии используются электромагнитное поле (волны УВЧ, СВЧ и ВЧ), лазерное излучение и ультразвуковой метод [7]. Специфика ультразвуковой гипертермии состоит в том, что в неоднородных по структуре тканях наибольшее количество тепла выделяется на границах раздела различных тканей, а не в толще однородных

структур, а механизм противоопухолевого эффекта включает не только тепловое, но и механическое воздействие, связанное с кавитацией [8]. Установлена способность ультразвука вызывать обратимые, нелетальные повреждения или «открытия» клеточных мембран, которые временно, до их последующей репарации, становятся проницаемыми для больших молекул [9], что, по-видимому, определяет его способность интенсифицировать транспорт лекарственных веществ и повышать эффективность противоопухолевой химиотерапии. Использование локальной ультразвуковой гипертермии (УЗГТ) в качестве компоненты комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований обуславливает необходимость изучения токсических свойств как самого воздействия, так и сочетанного его применения с противоопухолевыми препаратами.

Цель работы. Оценить влияние локальной ультразвуковой гипертермии на токсичность цисплатина и доксорубина

Адрес для корреспонденции

Трещалин И.Д.
E-mail: idtivan@yandex.ru

Материалы и методы

Исследование проведено на 90 здоровых неинбредных крысах-самках массой тела 280–300 г, полученных из Центрального питомника «Крюково» РАМН. Животных содержали в условиях вивария НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН на стандартном рационе брикетированных экструзированных кормов со свободным доступом к питьевой воде. После двухнедельного карантина из клинически здоровых животных методом случайной выборки были сформированы группы по 15 особей в каждой, получавшие следующие воздействия: 1) УЗГТ на область мышцы бедра с температурой в зоне воздействия 41,5 °С; 2) цисплатин 2,5 мг/кг × 5/24; 3) цисплатин 2,5 мг/кг × 5/24 + УЗГТ × 5/24; 4) доксорубин 1,5 мг/кг × 5/24; 5) доксорубин 1,5 мг/кг × 5/24 + УЗГТ × 5/24; 6) интактный контроль. Все воздействия осуществляли ежедневно в течение 5 сут. Препараты вводили внутривенно за 15 мин до проведения локальной гипертермии. Локальное ультразвуковое гипертермическое воздействие проводилось при помощи специально сконструированной для крыс установки. Лапки крыс предварительно эпилировали с помощью косметического эпилятора. За 5 мин до процедуры проведения УЗГТ животные получали общее обезболивание препаратом «золетил 100» (Вербак, Франция) в дозе 25 мг/кг подкожно. Локальную ультразвуковую гипертермию производили с 2 полей на частотах 0,88 МГц и 2,64 МГц. В качестве контактной среды была использована дегазированная вода 38 °С. Контроль температуры нагрева осуществляли с помощью термодатчика, точность 0,3 °С. Время установления заданной температуры 1 мин, время воздействия – 10 мин. Оценку влияния УЗГТ, противоопухолевых препаратов и их комбинации на организм животных осуществляли по следующим параметрам: состояние и поведение животных, динамика массы тела, клинические и биохимические анализы крови, клинический анализ мочи, электрокардиография. Состояние и поведение животных оценивали ежедневно, массу тела определяли один раз в неделю. При гематологическом исследовании периферической крови крыс на 1-, 3-, 7-, 15- и 30-е сут после окончания курса воздействий брали кровь из хвостовой вены и определяли число эритроцитов, лейкоцитов, количество гемоглобина и лейкоцитарную формулу [10]. Биохимические исследования крови осуществляли на 1-, 15- и 30-е сут после курса воздействий. При помощи биохимического анализатора TARGA 2000 (Италия) определяли активность щелочной фосфатазы, аланиновой и аспарагиновой трансаминазы, лактатдегидрогеназы, содержание билирубина, мочевины и креатинина, общего белка и альбуминов, глюкозы, калия, каль-

ция, натрия и железа. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали на 1-, 15- и 30-е сут после курса воздействий с помощью кардиографа ЭК1Т-07 во втором стандартном отведении. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), время электросистолы (QT), время полного сокращения и систолический показатель (QT/RR × 100%). На 1-, 15- и 30-е сут определяли суточный диурез крыс и при помощи автоматического анализатора Laura Smart (Чехия) производили клинический анализ мочи. Все полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия «t» Стьюдента. На 1-, 15- и 30-е сут после окончания курса воздействий крыс подвергали эвтаназии с применением эфирного наркоза. Животных вскрывали, внутренние органы взвешивали при помощи весов «Сарториус» (Германия) и рассчитывали массовые коэффициенты сердца, тимуса, печени, почек и селезенки. Участки внутренних органов и мышцу бедра с подкожной клетчаткой и кожей из области воздействия фиксировали в 10% нейтральном формалине, по стандартной методике заливали в парафин. Короткие серии срезов окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали патоморфологическому исследованию.

Результаты

Локальная ультразвуковая гипертермия

Изучение токсических свойств локальной ультразвуковой гипертермии показало, что применение УЗГТ в изученном режиме не вызывает отклонений в поведенческих реакциях животных. У них соответственно возрасту изменялся мышечный тонус, сохранялся гладкий шерстный покров. При гематологическом исследовании изменений показателей периферической крови (общее количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина) не выявлено (табл. 1). Биохимические показатели сыворотки крови подопытных животных на всем протяжении опыта не отличались от контроля. По параметрам, полученным при электрокардиографическом исследовании, отклонений от нормы не найдено. При исследовании мочи на 15 сут после курса у отдельных животных подопытной группы были обнаружены единичные лейкоциты, эритроциты и цилиндры. На остальные сроки наблюдения патологических изменений при анализе мочи не обнаружено. Массовые коэффициенты внутренних органов подопытных животных не отличались от контроля. При патоморфологическом исследовании у животных, получавших УЗГТ в изученном режиме, был выявлен ряд изменений структуры внутренних органов. В печени на 1-е сут после воздействия было отмечено полнокровие центральных вен, активация

Таблица 1. Динамика общего количества лейкоцитов (тыс/мм³) периферической крови крыс после курсового применения локальной ультразвуковой гипертермии в сочетании с доксорубицином и цисплатином

Группы животных	Сутки после курса					
	1	3	5	7	15	30
Контроль	8,51±0,71	8,35±1,68	8,4±1,32	9,6±1,32	9,1±0,9	9,0±1,26
УЗГТ	8,4±0,65	8,2±0,88	8,9±1,23	9,6±0,77	8,3±0,86	9,1±0,92
Цисплатин	5,1±0,38*	3,1±0,49*	6,7±1,12	8,4±0,96	9,1±1,13	9,5±1,11
Цисплатин + УЗГТ	4,8±0,12*	3,7±0,96*	7,1±0,95	9,2±1,11	8,9±0,93	8,7±0,92
Доксорубицин	5,3±0,81*	4,9±0,92*	9,4±1,43	9,2±1,73	9,8±2,82	10,7±3,36
Доксорубицин + УЗГТ	5,2±0,76*	4,2±0,79*	8,9±0,59	9,7±1,37	9,3±1,12	8,75±0,51

* отличие от контроля и УЗГТ достоверно при $p < 0,05$.

купферовских клеток. В почке по окончании курса воздействия было зарегистрировано полнокровие капилляров клубочков, вакуолизация их эндотелия, умеренный очаговый отек интерстиция. На 15-е сут наблюдения у двух животных из группы в мозговой зоне почки были найдены рыхлые белковые массы в просвете прямых канальцев, в единичных канальцах – цилиндры. У остальных животных структура органа не отличалась от контроля. В миокарде были выявлены мелкие очаги токсической кардиомиопатии, которые встречались вблизи сосудов до 15 сут после окончания воздействий. На 1- и 15-е сут после воздействия в желудке было отмечено полнокровие капилляров слизистой оболочки и избыток обкладочных клеток в железах. На 1-е сут после воздействия в селезенке была найдена умеренная, а в отдельных фолликулах – глубокая атрофия лимфоидной ткани. В последующие сроки наблюдения структура органа не отличалась от контроля. В лимфоузлах возникала умеренная атрофия лимфоидной ткани в части лимфоидных фолликулов и в мозговой зоне, в отдельных лимфоидных фолликулах появлялись центры размножения. Умеренная атрофия лимфоидной ткани лимфоидных фолликулов и мозговой зоны сохранялась до 15 сут эксперимента. В остальных органах и тканях морфологических изменений не найдено. При макроскопической оценке состояния области УЗГТ никаких местно-тканевых реакций не обнаружено. Однако при патоморфологическом исследовании на 1-е сут после воздействия был выявлен умеренный отек мышечной ткани. Среди мышечных волокон нормального строения были найдены группы гиперэозинофильных мышечных волокон, уменьшенных в размерах (рис. 1 а, 1 б). По-видимому, эти изменения связаны с дегидратацией ткани, а не с коагуляцией белковых структур, так

как поперечная исчерченность мышечных волокон сохранялась. Между мышечными волокнами были найдены транзиторные лимфатические узелки с признаками атрофии лимфоидной ткани в корковой и мозговой зоне. Краевой синус и синусы мозговой зоны, лимфатические протоки были резко расширены, заполнены лимфой (рис. 1 в). На 15-е сут после воздействия морфологическое строение мышцы бедра восстанавливалось, хотя еще встречались измененные мышечные волокна. В транзиторных лимфатических узелках на этот срок наблюдения была отмечена гиперплазия лимфоидной ткани в корковой и мозговой зоне. В отдельных фолликулах были найдены центры размножения (рис. 1 г). В мозговой зоне было отмечено обилие плазматических клеток.

Сочетание цисплатина с локальной ультразвуковой гипертермией

Применение цисплатина в монорежиме и в сочетании с УЗГТ приводило к развитию лейкоцитопении с 1-х по 3-и сут после окончания курса введений (табл. 1). При исследовании лейкоцитарной формулы периферической крови крыс различий между показателями в группах животных, получавших цисплатин в монорежиме и цисплатин в сочетании с УЗГТ, не выявлено. Общее количество эритроцитов, тромбоцитов и содержание гемоглобина во всех подопытных группах не отличалось от контроля. При исследовании биохимических показателей сыворотки крови крыс на 1-е сут после курса выявлено достоверное увеличение содержания креатинина в обеих подопытных группах, получавших цисплатин, по сравнению с контролем (табл. 2). В последующие сроки наблюдения биохимические показатели сыворотки крови в подопытных группах не отличались от контроля. При исследовании мочи

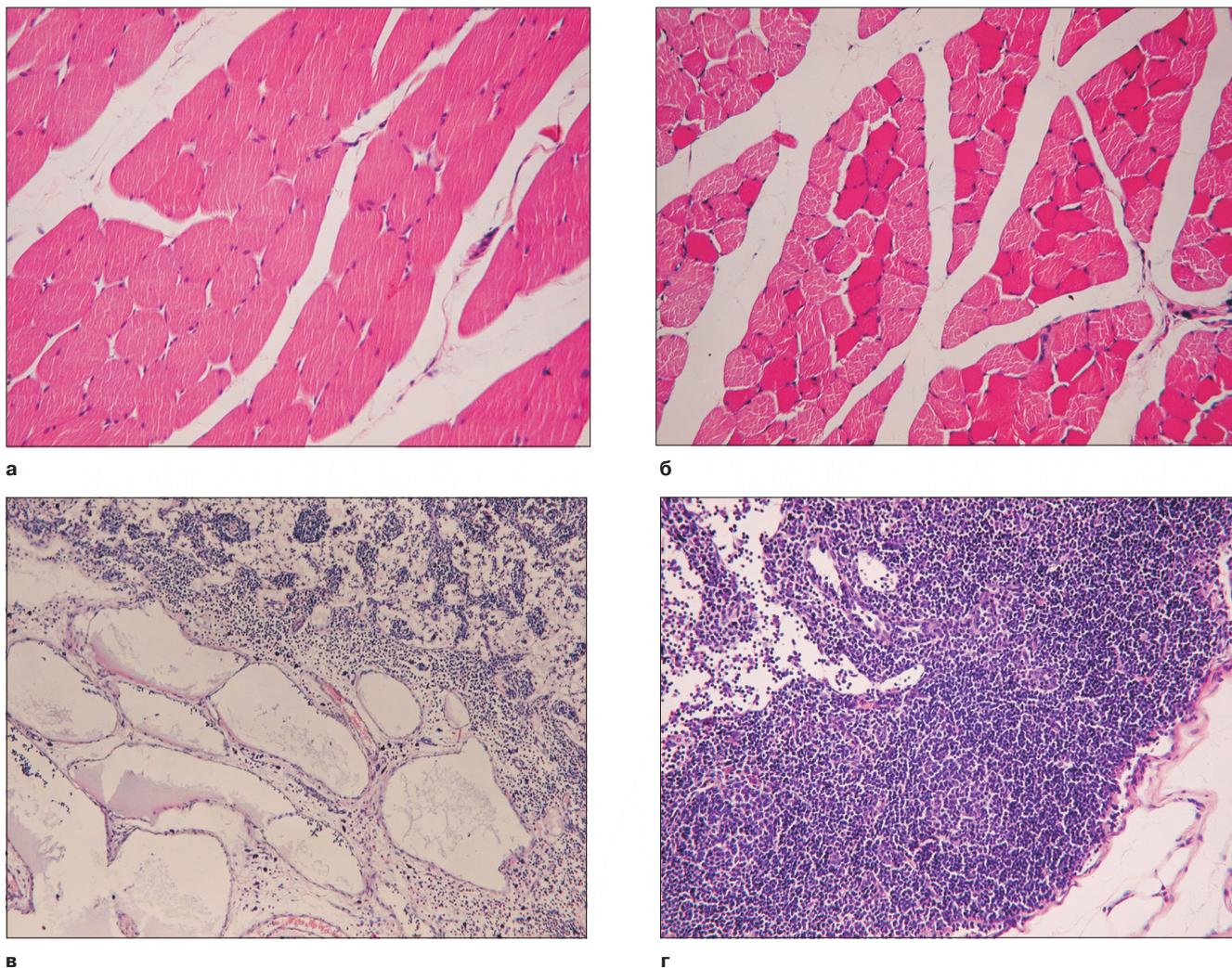


Рис. 1. Местно-тканевые реакции при локальной ультразвуковой гипертермии.
 а. Мышца бедра крысы. Интактный контроль. $\times 20$; б. Мышца бедра крысы. 1-е сут после воздействия. Группы гиперэозинофильных мышечных волокон, уменьшенных в размерах, среди мышечных волокон нормального строения. $\times 20$; в. Мышца бедра крысы. 1-е сут после воздействия. Транзиторный лимфоузел. Синусы мозговой зоны и лимфатические протоки резко расширены, заполнены лимфой. $\times 20$. г. Мышца бедра крысы. 15-е сут после воздействия. Транзиторный лимфоузел. Гиперплазия лимфоидной ткани в корковой и мозговой зонах, в фолликулах – центры размножения. $\times 20$

Таблица 2. Влияние цисплатина в сочетании с локальной ультразвуковой гипертермией на содержание креатинина в сыворотке крови крыс

Группа	Содержание креатинина (мкмоль/л)	
	1-е сут	30-е сут
Контроль	105,3 \pm 3,9	101,4 \pm 5,6
УЗГТ	127,3 \pm 16,9	109,6 \pm 7,4
Цисплатин	642,2 \pm 41,8*	123,7 \pm 7,8
Цисплатин+УЗГТ	768,72 \pm 80,6*	115,6 \pm 13,3

* отличие от контроля и УЗГТ достоверно при $p < 0,05$.

в обеих группах крыс, получавших цисплатин, на 1-е сут после окончания курса был найден белок, лейкоциты и гиалиновые цилиндры. Повышенное содержание белка в моче в этих группах сохранялось до 30 сут наблюдения. Применение цисплатина

приводило на 1-е сут после курса к достоверному уменьшению массового коэффициента (МК) тимуса и селезенки и увеличению МК почки. На 30-е сут МК почки в обеих группах стало достоверно ниже по сравнению с контролем (табл. 3). По этому кри-

Таблица 3. Массовые коэффициенты внутренних органов после курсового применения локальной ультразвуковой гипертермии в сочетании с доксорубицином и цисплатином

1-е сут после курса					
Группа	Тимус	Сердце	Селезенка	Почка	Печень
Контроль	0,17±0,02	0,29±0,01	0,26±0,04	0,25±0,04	3,19±0,13
УЗГТ	0,15±0,03	0,31±0,01	0,23±0,01	0,29±0,02	3,24±0,15
Доксорубицин	0,12±0,02*	0,35±0,02*	0,19±0,03*	0,28±0,02	3,56±0,09
Доксорубицин+УЗГТ	0,11±0,01*	0,38±0,02*	0,18±0,05*	0,29±0,03	3,82±0,23
Цисплатин	0,06±0,02*	0,31±0,03	0,13±0,05*	0,35±0,02*	2,98±0,21
Цисплатин + УЗГТ	0,05±0,02*	0,30±0,01	0,13±0,07*	0,37±0,03*	3,29±0,25
30-е сут					
Группа	Тимус	Сердце	Селезенка	Почка	Печень
Контроль	0,14±0,07	0,25±0,06	0,27±0,09	0,27±0,03	3,86±0,21
УЗГТ	0,15±0,03	0,29±0,03	0,29±0,06	0,29±0,02	3,24±0,15
Доксорубицин	0,18±0,03	0,37±0,02*	0,39±0,16	0,29±0,04	3,91±0,21
Доксорубицин+УЗГТ	0,16±0,03	0,37±0,03*	0,42±0,09	0,34±0,05	4,15±0,18
Цисплатин	0,13±0,02	0,27±0,03	0,21±0,04	0,19±0,02*	3,17±0,24
Цисплатин + УЗГТ	0,14±0,02	0,28±0,02	0,21±0,03	0,18±0,03*	3,12±0,21

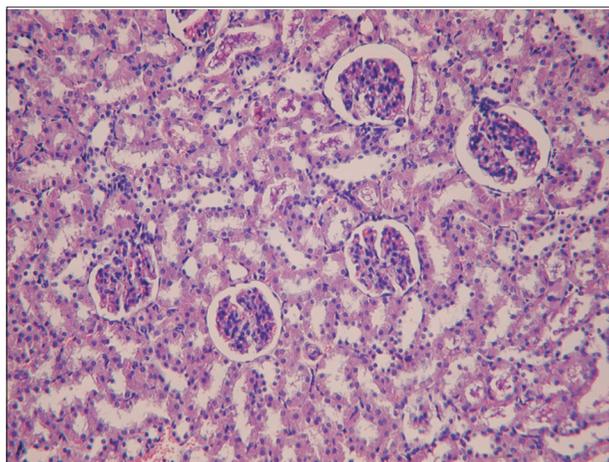
* отличие от контроля и УЗГТ достоверно при $p < 0,05$.

терию и по содержанию креатинина в сыворотке крови комбинированное применение цисплатина с локальной УЗГТ не усиливало нефротоксичности цисплатина. Патоморфологические исследования показали, что применение цисплатина в сочетании с УЗГТ вызывает морфологические изменения в целом ряде внутренних органов животных. При использовании комбинированного воздействия повреждения структуры тимуса, лимфоузлов, селезенки, толстой кишки и поджелудочной железы были практически идентичны изменениям, возникающим при применении цисплатина в монорежиме. В почках, яичниках, желудке, тощей и подвздошной кишке на 1-е сут после комбинированного воздействия повреждения структуры были выражены слабее, чем при использовании одного цисплатина. Так, в почках крыс, получавших цисплатин в монорежиме, на 1-е сут после курса в корковой зоне была выявлена деструкция клеток эпителия извитых канальцев, в части канальцев – тотальная, резкое расширение просвета капсулы клубочков (рис. 2 а, б). На этот же срок наблюдения у животных, получавших цисплатин в сочетании с локальной УЗГТ, были найдены очаги зернистой и вакуольной дистрофии эпителия извитых канальцев. Тотальная деструкция эпителия возникала в единичных канальцах. Просвет капсулы клубочков был умеренно расширен (рис. 2 в). Однако через месяц после воздействия морфологические изменения в почке и других органах были одинаковыми в обеих группах животных. Вероятно, это связано с тем,

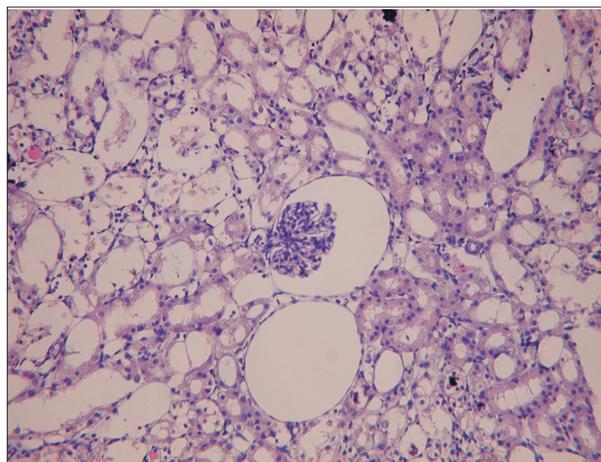
что локальная УЗГТ изменяет фармакокинетику цисплатина, и повреждения структуры возникают несколько позже. При сочетанном использовании цисплатина и локальной УЗГТ у 4 животных из 15 в группе в легких были обнаружены изменения, характерные для интерстициального пневмонита. У одного из них на 30-е сут в очаге пневмонита были найдены признаки фиброза. Интерстициальный пневмонит или фиброзирующий альвеолит – общая модель повреждения, описанная при развитии лекарственной легочной болезни. Он возникает под действием многих цитостатиков, в том числе и под действием цисплатина [11], однако при комбинированном воздействии он проявился раньше, чем при применении цисплатина в монорежиме. Характер местно-тканевых реакций в области УЗГТ-воздействия при сочетанном применении локальной УЗГТ и цисплатина не изменялся.

Сочетание доксорубицина с локальной ультразвуковой гипертермией

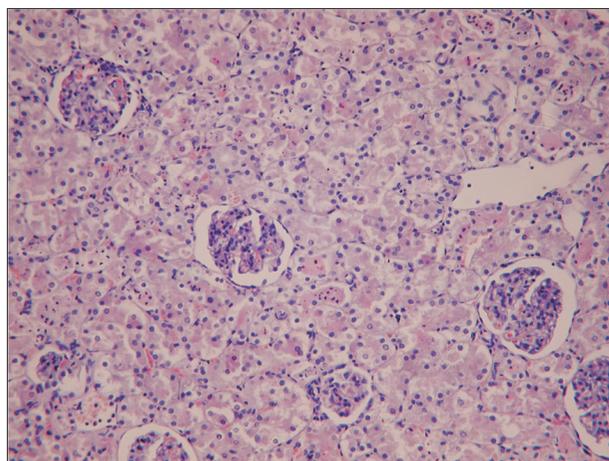
Сочетанное использование локальной УЗГТ и доксорубицина, так же как применение доксорубицина в монорежиме, приводило к развитию лейкоцитопении с 1-х по 3-и сут после окончания курса введений препарата (см. табл. 1). При этом общее количество гранулоцитов и лимфоцитов колебалось в пределах физиологической нормы. Общее количество эритроцитов и содержание гемоглобина не изменялось. В обеих подопытных группах применение доксорубицина приводило к уменьшению



а



б



в

Рис. 2. Влияние цисплатина в сочетании с локальной ультразвуковой гипертермией на структуру почки.

а. Почки крысы. Интактный контроль. $\times 20$; б. Почки крысы. ЦП. 1-е сут после курса. Кортикальная зона. Деструкция клеток эпителия извитых канальцев, в части канальцев — тотальная. Просвет капсулы клубочков резко расширен. $\times 20$; в. Почки крысы. ЦП+УЗГТ. 1-е сут после воздействия. Кортикальная зона. Деструкция части клеток эпителия извитых канальцев. Просвет капсулы клубочков умеренно расширен. $\times 20$

МК тимуса и селезенки на 1-е сут после курса и увеличению МК сердца на 30-е сут после курса в равной степени (см. табл. 3). Биохимические показатели сыворотки крови крыс подопытных групп не отличались от контроля. Анализ параметров ЭКГ показал, что при применении доксорубицина уже с 15 сут наблюдения развивается тахикардия и увеличивается интервал QT %. К 30-м сут наблюдения эти изменения усиливаются (табл. 4). По этим критериям, а также по величине МК сердца комбинированное применение доксорубицина с локальной УЗГТ не усугубляет кардиотоксических свойств доксорубицина. Патоморфологические исследования показали, что повреждения структуры внутренних органов в обеих группах животных, получавших доксорубицин, практически идентичны. В печени они выражались в появлении единичных очагов микронекроза гепатоцитов краевой пластинки вокруг триад на 1-е сут после курса воздействий. В почках на этот же срок наблюдения было выявлено полнокровие капилляров, умеренный очаговый отек интерстиция, единичные очаги вакуольной дистрофии и единичные мелкие очаги некроза эпителия извитых канальцев в корковой зоне. К 30-м сут после курса встречались отдельные клубочки с

резко расширенной капсулой и атрофированной капиллярной сетью. В миокарде на 1-е сут после воздействия был выявлен умеренный очаговый отек интерстиция, небольшие очаги токсической кардиомиопатии. К 30-м сут после окончания воздействий эти явления усугублялись. На 1-е сут после введения доксорубицина в легких было отмечено очаговое утолщение межальвеолярных перегородок, сопровождающееся лимфогистиоцитарной инфильтрацией. К 30-м сут опыта у двух животных из пяти в отдельных очагах инфильтрации были отмечены признаки развития фиброза. При сочетанном использовании доксорубицина и локальной УЗГТ изменения в ткани легких на оба срока наблюдения не отличались от описанных выше для животных, получавших только доксорубицин, однако признаков развития фиброза не было найдено ни у одного животного. Морфологические изменения в ткани яичника при применении доксорубицина в сочетании с УЗГТ были такими же, как при использовании противоопухолевого препарата в монорежиме, и заключались в дисконфлексии фолликулярного эпителия и гибели отдельных яйцеклеток. В тимусе и лимфоузлах животных обеих групп, получавших доксорубицин, на 1-е сут после курса введений

Таблица 4. Показатели электрокардиограммы крыс после курсового применения доксорубицина в сочетании с локальной ультразвуковой гипертермией

Параметры ЭКГ	Группы животных			
	Контроль	УЗГТ	Доксорубицин	Доксорубицин+ УЗГТ
15-е сут после курса				
R-R, сек	0,163±0,011	0,157±0,018	0,152±0,014	0,155±0,012
QT, сек	0,071±0,004	0,069±0,005	0,067±0,01	0,070±0,007
QT, %	43,8±0,9	44,2±1,0	46,2±1,2*	45,6±0,8*
ЧСС, мин	368±28,7	381±17,4	396±41	386±13,7
30-е сут после курса				
R-R, сек	0,153±0,014	0,162±0,021	0,117±0,008*	0,121±0,015*
QT, сек	0,065±0,009	0,071±0,006	0,062±0,007	0,061±0,004
QT, %	42,5±3,8	44,2±0,9	52,8±0,6*	50,8±0,7*
ЧСС, мин	395±35,5	369±14,1	512±57,6*	495±26,2*

* отличие от контроля и УЗГТ достоверно при $p < 0,05$.

возникла умеренная атрофия лимфоидной ткани корковой и мозговой зон. К 30-м сут структура этих органов полностью восстанавливалась. Однако в группе крыс, получавших комбинированное воздействие, в паракортикальной и интерфолликулярной зонах паховых лимфоузлов была отмечена резкая гиперплазия лимфоидной ткани, а в мозговой зоне – обилие плазматических клеток. Характер морфологических изменений мышечных волокон мышцы бедра при локальном применении УЗГТ в сочетании с доксорубицином на первые сутки после воздействия практически не изменялся по сравнению с УЗГТ, использованной в монорежиме, но на 30-е сут после комбинированного воздействия в мышце бедра были найдены единичные мышечные волокна, подвергшиеся атрофии.

Выводы

1. При локальном (на мышцу бедра) пятикратном применении УЗГТ при температуре 41,5 °С местнотканевые реакции выражены умеренно.
2. Активация транзиторных паховых лимфоузлов в мышце бедра является особенностью локального УЗГТ-воздействия.
3. В селезенке и постоянных паховых лимфоузлах УЗГТ-воздействие в изученном режиме вызывает умеренную атрофию лимфоидной ткани, которая в лимфоузлах сохраняется до 15 сут наблюдения.
4. Морфологические изменения в печени, почке, сердце и желудке имеют в основном реактивный характер и выражаются в полнокровии сосудов различного калибра. Наличие белковых масс и ци-

линдров в прямых канальцах мозговой зоны почек, а также длительное сохранение очагов токсической кардиомиопатии в миокарде говорит о том, что при применении УЗГТ необходимо контролировать функцию почек и сердца.

5. Сочетанное применение УЗГТ с доксорубицином и цисплатином не усиливает токсических свойств противоопухолевых препаратов, морфологические изменения возникают в тех же органах, что и при использовании препаратов в монорежиме, а характер повреждения их структуры практически такой же.

6. Комбинирование доксорубицина и цисплатина с УЗГТ не приводит к возникновению новых видов токсичности. Контроль токсичности сочетания может быть сведен к контролю токсичности доксорубицина или цисплатина.

7. При сочетании доксорубицина с УЗГТ необходимо учитывать возможность отдаленного развития атрофии мышечной ткани в области локального воздействия УЗГТ, а также гипертрофии регионарных лимфоузлов.

8. При сочетании с УЗГТ проявления токсического действия цисплатина могут быть несколько отсрочены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З. Применение гипертермии при лечении злокачественных опухолей. М., «Медицина». 1980, с. 5-98.
2. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology. International Journal of Hyperthermia. 2001, v. 17, p. 1-18.

3. Андропова Н.В., Трещалина Е.М., Филоненко Д.В. и соавт. Комбинированная терапия злокачественных опухолей с использованием локального ультразвукового воздействия (экспериментальное исследование). Рос. биотерапевт. журн. 2005, т. 4, № 3, с. 101-105.
 4. Андропова Н.В., Трещалина Е.М., Долгушин Б.И. и соавт. Концепция использования в онкологии локального ультразвукового воздействия средней интенсивности в сочетании с химиотерапией. Ж. Мед. физика. 2010, № 3, с. 46-53.
 5. Richel O., Zum Vorde Sive Vording P.J., Rietbroek R. et al. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer. Gynecol. Oncol. 2004, v. 95, No. 3, p. 680-685.
 6. Westermann A.M., Grosen E.A., Katschinski D.M. et al. A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinumresistant ovarian cancer. European Journal Cancer. 2001, No. 37, p. 1111-1117.
 7. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазер-индуцированной гипертермии. Литературный обзор. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm.
 8. тер Хаар Г. Биофизика ультразвука. Оценка безопасности применения ультразвука в медицине. В кн. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. (Хилл К., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. ред.). Пер. с англ., «Физматлит». М., 2008, с. 364-417, 472-504.
 9. ter Haar G. Intervention and therapy. Ultrasound Med. Biol. 2000, v. 26, Suppl. 1, p. 51-54.
 10. Кост Е.А. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. М., 1966.
 11. Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В. и соавт. Ятрогенные поражения легких. Consilium Medicum. 2004, т. 6, No. 10, с. 1-25.
- Статья поступила 28.04.2011 г., принята к печати 20.07.2011 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

THE INFLUENCE OF LOCAL ULTRASONIC HYPERTHERMIA ON TOXIC PROPERTIES OF CISPLATIN AND DOXORUBICIN

Treshalin I.D., Pereverzeva E.R., Bodyagin D.A., Treshalin M.I., Nikolaev A.L.
Gauze Institute of new antibiotics RAMS, Moscow

Key words: local ultrasonic hyperthermia, rats, cisplatin, doxorubicin, toxicity

The aim of the study was to appreciate the influence of local ultrasonic hyperthermia on toxicological properties of cisplatin and doxorubicin.

Material and methods. The experiments were performed on a total of 90 female outbreed rats (280–300 g) cisplatin (2,5 mg/kg/day) and doxorubicin (1,5 mg/kg/day) were injected intravenously into the caudal vein for 5 days with 24 h intervals 15 min before local ultrasonic hyperthermia. The site of thigh muscle of animals was heated for 10 min at mean 41,5 (±0,3) °C. Parameters for evaluation of toxicity: clinical signs including behavioral reactions, body weight, clinical and biochemical blood tests, urine analysis, electrocardiographic examination. Statistical analysis was performed by Microsoft Excel using Student's test. Internal organs and muscle of thigh from the site of local ultrasonic hyperthermic exposure were examined microscopically.

Results. Local ultrasonic hyperthermia in regiment was used practically doesn't influence on clinical parameters of animals. Morphological changes of internal organs have, basically, reactive nature. Local tissue reactions are moderate. Combination of local ultrasonic hyperthermia with cisplatin or doxorubicin does not increase the toxicological properties of antineoplastic agents. Histopathological effects are equivalent in rats given anticancer drugs or their combinations with local ultrasonic hyperthermia.

Conclusion. Combination of cisplatin or doxorubicin and local ultrasonic hyperthermia doesn't result in unexpected toxicities. By clinical application the control of combination toxicity, apparently, add up to the control of doxorubicin or cisplatin toxicity. The toxicity of cisplatin, while it combines with local hyperthermia, may become apparent later.