

УДК 616.8-089-092

МОНИТОРИНГ МОРФОСТРУКТУРЫ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ МАГНИТНОГО ПОЛЯ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Шихлярова А.И., Шейко Е.А., Атмачиди Д.П., Куркина Т.А.

ФГБУ «Ростовский НИИ Онкологический институт» МЗ России, Ростов-на-Дону,
e-mail: rnioi@list.ru

В результате настоящего исследования было показано, что проведение химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга в сочетании с воздействием на мозг магнитных полей способствует нормализации молекулярных систем солей и белков, восстановлению ауторитмов кристаллизации, активации процессов биоминерализации в ликворе. Такие изменения свидетельствуют об усилении защитно-барьерных функций цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: фации цереброспинальной жидкости

MONITORING MORPHOSTRUCTURES OF CEREBROSPINAL FLUID DURING ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY COMBINED WITH CENTRAL MAGNETIC FIELD EXPOSURE IN PATIENTS WITH MALIGNANT GLIAL BRAIN TUMORS

Shihlyarova A.I., Sheiko E.A., Atmachidi D.P., Kurkina T.A.

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

As a result of this study, it was shown that chemoradiotherapy patients with malignant cerebral gliomas in combination with exposure to magnetic fields of the brain contributes to the normalization of molecular systems of salts and proteins, restoration autoritmov crystallization, activation processes of biomineralization in the cerebrospinal fluid. These changes are indicative of enhanced protective barrier functions of cerebrospinal fluid.

Keywords: facies of cerebrospinal fluid

Опухоли головного мозга составляют от 2 до 8% всех новообразований. Во всем мире в последние годы отмечается значительный рост частоты опухолей головного мозга. В России частота опухолей мозга составляет 10 на 100 000 населения, причем более половины из них составляют внутримозговые опухоли. У взрослого населения России 40-46% от всех первичных опухолей головного мозга составляют глиомы, из них 55% являются злокачественными. Из глиальных опухолей наиболее велика доля глиобластом (16,7%) [3, 5]. Высокий удельный вес злокачественных глиом в структуре нейроонкологических заболеваний и остающаяся низкой выживаемость при значительной инвалидизации определяют актуальность нашего исследования, диктуют необходимость поиска новых методов комплексного лечения и поиска прогностических критериев оценки эффективности такого противоопухолевого воздействия [1].

Любое изменение физико-химического состояния внутренней среды организма находит свое отражение в специфическом формообразовании структуры биологической жидкости [2, 4, 9, 10]. В интегрированном виде такая информация проявляется в дегидратированной капле биологической жидкости, так называемой фации [6]. При

сравнительном анализе картин фаций цереброспинальной жидкости до и после какого-либо воздействия на организм можно судить о его индивидуальной реакции как по изменению общего структуропостроения (системной организации), так и по виду специфических маркеров (подсистемная организация), характеризующих направленность ответной реакции в сторону восстановления физиологического состояния или развития патологического процесса [7,8]. Целью настоящего исследования было на основе метода клиновидной дегидратации биологических жидкостей разработать новые подходы к оценке ликвора больных злокачественными глиомами головного мозга на фоне адьювантного химиолучевого лечения в сочетании с центральным воздействием магнитного поля.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные о 60 больных злокачественными глиальными опухолями головного мозга, находившихся в отделении опухолей центральной нервной системы Ростовского научно-исследовательского онкологического института за период с 2004 по 2007 гг. включительно. Всем больным злокачественными глиомами головного мозга, включенным в наше исследование, I этапом комплексной терапии было выполнено опе-

ративное вмешательство – костно-пластическая краниотомия с радикальным (в пределах видимых неизмененных тканей) удалением опухоли. Терапия больных основной группы осуществлялась следующим образом: после морфологической верификации диагноза больной злокачественной глиомой головного мозга подвергался воздействию магнитного поля на головной мозг: сверхнизкочастотным магнитным полем набором частот 0,03; 3;9 Гц, индукцией от 5 до 0,8 мТл, изменяемой по экспоненте, на область гипоталамуса, экспозицией от 7 до 1 минуты, через 20 минут – постоянным магнитным полем индукцией 20 мТл на область операции, экспозицией 15 минут. Затем больному злокачественной глиомой головного мозга проводилась телегамматерапия изотопами кобальта (Соб60) на аппаратах «Агат-Р» или «Рокус» на ложе опухоли в режиме классического фракционирования дозы, разовая очаговая доза 2 -2,6 Гр на поле, до суммарной очаговой дозы 60 Гр и системная химиотерапия на физиологическом растворе – кармустин (BiCNU) – 150 мг/м² в 1-й и 3-й дни, это-позид – 60 мг/м² в 1-3-й дни. Воздействие переменным и постоянным магнитным полем осуществляли с первого по двадцатый день лечения в тех же режимах и последовательности. Всего больной получал 4 курса системной химиотерапии с перерывом 4 недели в сочетании с воздействием на головной мозг МП.

В контрольной группе курсы химиолучевой терапии проводились в тех же дозах гамма-терапии и в тех же дозировках химиопрепаратов, что и в основной.

У всех 60 больных злокачественными глиомами головного мозга исследуемых групп получали образцы цереброспинальной жидкости путем ее забора посредством люмбальной пункции субарахноидального пространства спинного мозга на уровне L3-L4-межпозвоночного промежутка до лечения и после него. *In vitro* методом клиновидной дегидратации капель цереброспинальной жидкости при температуре 18-20°C в течение 24 часов получали твердотельные пленки, характер изменений которых оценивали посредством световой микроскопии. Микроскопию структур осуществляли с помощью микроскопа LEICA DM SL2 с компьютерным обеспечением программы «Морфотест». Морфологические исследования проводили в проходящем свете, темном поле и с помощью поляризационной микроскопии с увеличением x10, x20, x40, x100. [6, 7, 8].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование морфологической картины цереброспинальной жидкости проводили до и на этапах противоопухолевого лечения. При изучении особенностей морфологической картины фаций ликвора до проведения лечебных мероприятий было установлено нарушение системного ритма кристаллизации, которое проявлялось, прежде всего, в значительном смещении границы между краевой и центральной зоной из-за появления аморфизированного белкового слоя, опоясывающего фацию. Одним из самых грубых нарушений системной организации ликвора было полное отсутствие зонального распределения белков и солей. Поверхность фации представляла собой

аморфную массу с единичными кристаллами, утратившими авторитетные свойства и асимметрично расположенными на пористом белковом поле. Такие изменения могут свидетельствовать о глубоких нарушениях концентрационных взаимодействий в системе «белок-соль». Кристаллизация солей приобрела не папоротниковидный (как в норме), а линейный характер (рис. 1). Характерный для нормы рост лучей кристаллов в направлении к центру сменялся хаотичным иррадиальным ветвлением, зачастую перпендикулярным радиусу фации. Отмеченная утрата радиально-лучевой симметрии роста кристаллов солей было одним из наиболее встречаемых дефектов структурирования ликвора.

При сравнении показателей системной организации ликвора больных со злокачественными глиомами головного мозга после проведения химиолучевой терапии и воздействий магнитных полей на мозг были установлены значительные изменения строения фаций. В краевой зоне фации по сравнению с исходным уровнем в 13,8 раз уменьшилась частота выявления белкового слоя, число случаев кристаллизации увеличилось от 0 до 80%. В прикраевой зоне по сравнению с показателями до лечения в 24,3 раза чаще была отмечена полная кристаллизация солей, в 3,5 раз уменьшился эффект формирования жидкокристаллической градиентной волны. Уменьшение концентрации и волновой активности патогенных белков существенно повлияло на рост кристаллов. Кристаллизация солей происходила с характерной папоротникообразной формой роста, частота выявления которого превосходила в 9,9 раз изначальные показатели. (рис. 2). Случаи линейного роста кристаллов снизились в 4,2 раза, а отсутствие ветвления, столь выраженное в фациях ликвора в исходном состоянии было полностью замещено дендритным ростом, образующим ветви 3-6 порядка. Нормализация роста кристаллов, образование густых дендритных ветвей явилось основой процессов биоминерализации. Такие изменения могут свидетельствовать о восстановлении структуропостроения фаций после проведенного лечения.

Помимо маркеров опухолевой болезни в морфологической картине краевой зоны, нами были выявлены маркеры разнообразных патологических процессов. С момента развития злокачественным глиомой мозга было обнаружено появление пленок аморфных белковых компонентов, способных в условиях конденсации образовывать аллотропную стеклоподобную модификацию- «застекленную» фазу жидкого кристалла (рис. 3).



Рис. 1. Фрагмент фации ликвора больных злокачественными глиомами до лечения. Линейный рост кристаллов. Ув. X10



Рис. 2. Фрагмент фации ликвора больных злокачественными глиомами после химиолучевого лечения с магнитными полями. Папоротниковидный рост кристаллов. Ув. X10



Рис. 3 Фрагменты фаций ликвора больных злокачественными глиомами мозга. Проявление аллотропной фазы белка в виде «стекла». Ув. X100

В центральной зоне фации ликвора было отмечено увеличение степени кристаллизации в 7,9 раз, преимущественно за счет крупных матричных кристаллов. Масштабы кристаллизации приобрели тотальный характер, что способствовало активации процессов биоминерализации, как механизма защиты, направленного на ограничение очагов деструкции, нейтрализации токсического действия тканевого детрита, токсинов аутогенного и экзогенного происхождения для поддержания относительного постоянства внутренней среды.

Хорошо известен факт, что при различных патологических состояниях нервной системы активность биоминерализации значительно возрастает в ответ на увеличение катаболических процессов. Создание прочных связей между нежизнеспособными органическими структурами и минеральными элементами объясняется тем, что таким образом организм стремится ограничить токсическое действие продуктов деградациии на жизнеспособные ткани организма. Это приводит к локализации очага патологического процесса с последующим выздоровлением или переходом в стадию ремиссии [7, 8].

Таким образом, при изучении морфологической картины фаций ликвора было установлено нарушение системного ритма кристаллизации, которое проявилось в значительном смещении границы между краевой и центральной зоной из-за появления аморфизированного белкового слоя, опоясывающего фацию, что свидетельствовало о глубоких нарушениях контрационных взаимодействий в системе «белок-соль».

Заключение

Морфологическая картина ликвора несет в себе интегрированную информацию о состоянии организма, характере и выраженности происходящих в нем патологических изменений при воздействии противоопухолевых факторов. Результаты исследования при проведении противоопухолевого курса химиолучевой терапии

с центральным магнитным воздействием позволяют осуществлять мониторинг происходящих процессов на молекулярном уровне у каждого больного, определять его индивидуальную реакцию на противоопухолевое воздействие. Полученные данные предполагают, что дальнейшее развитие морфологических исследований биологических жидкостей человека в процессе химиолучевой терапии открывает новые возможности изучения механизмов действия противоопухолевых воздействий.

Список литературы

1. Атамачиди Д.П. Адьювантная химиолучевая терапия с применением МП в комплексном лечении злокачественных глиальных опухолей мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-Дон, 2009. – 142 с.
2. Базарный В.В. Клинико-диагностическое значение лабораторного исследования // Неврологический вестник. – 2007. – №2. – 115-120.
3. Злокачественные новообразования в России в 2012 году/под. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: Изд-во: ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
4. Маркевич В.Э., Кириленко Е.А., Петрашенко В.А. и др. Методы клиновидной дегидратации биологических жидкостей // Морфология. – 2014. – Т.8, №1. – С.113-117.
5. Мерабишвили В.М., Дяченко А.А., Вальков М.Ю., Красильников А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований головного мозга и других отделов ЦНС в Северо-Западном Федеральном округе России // Вопросы онкологии. – 2014. – №1. – С.32-40.
6. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. – М.: Хризостом, 2001. – 303 с.
7. Шатохина С.Н., Кедров А.В., Гончарова Е.Ю., Шабалин В.Н. Морфологическая картина цереброспинальной жидкости в оценке лечения нейрохирургических больных // Неврологический вестник. – 2007. – Т.39, №2. – С. 86-89.
8. Шатохина С.Н., Балканов А.С., Петрушкина Н.Н., Шабалин В.Н. Особенности системной организации сыворотки крови у больных с глиобластомой головного мозга в процессе адьювантной лучевой терапии // Альманах Клинической медицины. – 2009. – №1. – С.49-51.
9. Шихлярова А.И., Шейко Е.А., Козель Ю.Ю., Куркина Т.А. Прогностические возможности метода клиновидной дегидратации при оценке эффективности лечения детей с гемангиомами светодиодным излучением красного спектра // Лазерная медицина. – 2013. – Т.17, в.2. – С.27-32.
10. Шихлярова А.И., Шейко Е.А. Прогностические возможности метода клиновидной дегидратации // Labome J: Mater methods ru. – 2014:4:578. <http://dx.doi.org/10.13070/mm.ru.4.578>.