

Валерій Б. ОРЕЛ^{1,2}, асп.
ORCID ID: 0000-0003-3653-0823
e-mail: orel.valeriy@gmail.com

Анатолій ДЄДКОВ¹, д-р мед. наук, проф., голов. наук. співроб.
ORCID ID: 0000-0002-2187-0502
e-mail: an.dedkov@gmail.com

Валерій Е. ОРЕЛ^{1,2}, д-р біол. наук, проф.
ORCID ID: 0000-0002-6319-4215
e-mail: valeriiorel@gmail.com

Ольга ДАСЮКЕВИЧ¹, канд. біол. наук, провід. наук. співроб.
ORCID ID: 0000-0002-5042-3541
e-mail: olgadix1993@gmail.com

Олександр РИХАЛЬСЬКИЙ¹, ст. наук. співроб.
ORCID ID: 0000-0001-6319-7316
e-mail: a.rykhalskiy@gmail.com

¹Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку",
Київ, Україна,

² НТУУ "КПІ імені Ігоря Сікорського", Київ, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ІНДУКЦІЙНОЇ ПОМІРНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ НА ГЕТЕРОГЕННІСТЬ МРТ-ЗОБРАЖЕНЬ САРКОМИ-45

Вступ. Індукційна помірна гіпертермія (ІПГ) злоякісних пухлин передбачає використання радіочастот для вибіркової локальної дії теплових і нетеплових ефектів у зоні пухлини. Метою роботи було вивчення впливу локальної індукційної помірної гіпертермії (ІПГ) на гетерогенність (ГТ) різних зон інтересу саркоми-45 за допомогою текстурного аналізу МРТ-зображень.

Методи. Дослідження експериментального пухлинного процесу проводилось на неінbredних самках щурів (ДНП "НІР", Київ) з саркомою-45. Проведене комп'ютерне планування параметрів ІПГ різних зон інтересу пухлини з використанням програмного забезпечення Comsol Multiphysics v. 5.6 (COMSOL AB, Stockholm) засвідчило, що середнє значення питомого коефіцієнта поглинання електромагнітної енергії у центрі пухлини (3,6 Вт/кг) було вищим, ніж на периферії (3,3 Вт/кг) чи у капсулі (2,3 Вт/кг).

Результати. Під впливом ІПГ, ініційованої апаратом "Магнітерм" (Радмір, Україна), на 24 добу після перещеплення пухлини спостерігалось істотне зменшення об'єму саркоми-45.

Висновки. Порівняльний аналіз ГТ за індексом Морана зон інтересу на T1-зважених МРТ-зображеннях показав, що ІПГ знижує даний текстурний параметр у всіх досліджених зонах інтересу саркоми-45 у середньому на 21 % порівняно з контрольною групою тварин без впливу. Найбільш імовірно ефект збільшення ГТ саркоми-45 був пов'язаний з більш вираженим формуванням фіброзної капсули та деструкції центра і периферії пухлини у відповідь на ІПГ.

Ключові слова: індукційна помірна гіпертермія, саркома-45, комп'ютерний аналіз, МРТ-зображення, гетерогенність, індекс Морана.

© Орел Валерій Б., Дедков Анатолій, Орел Валерій Е.,
Дасюкевич Ольга, Рихальський Олександр, 2024

Вступ

Індукційна помірна гіпертермія (ІПГ) злоякісних пухлин передбачає використання радіочастот для вибіркової локальної дії теплових і нетеплових ефектів у зоні пухлини. ІПГ виникає як з електричної, так і з магнітної складової прикладеного поля (Barnes, & Greenebaum, 2018, p. 165–170).

Саркоми – це гетерогенна група злоякісних пухлини, які виникають із сполучних тканин, що обумовлено аберантними генетичними, сигнальними, метаболічними, морфологічними та гемодинамічними характеристиками. ІПГ зменшує просторову гетерогенність (ГТ) експресії проапоптичного білка Вах у клітинах саркоми Saos-2 (Orel et al., 2024, p. 1–18).

Мета роботи – вивчення впливу ІПГ на ГТ саркоми-45 за допомогою комп'ютерного аналізу МРТ-зображень.

Методи

Дослідження експериментального пухлинного процесу проводилось на неінbredних самках щурів (ДНП "НІР", Київ) з саркомою-45. Тварин поділили на 3 групи: 1 – інтактні щури ($n = 6$); 2 – контрольна група із саркомою-45 ($n = 6$) без лікування ІПГ; 3 – експериментальна група з саркомою-45, яка піддавалася впливу ІПГ ($n = 6$). Для реалізації локального впливу ІПГ на саркому-45 використовували експериментальний зразок апарата "Магнітерм" (Радмір, Україна) з дипольним аплікатором. Процедура опромінення частотою 42 МГц проводили, починаючи з другого дня після перещеплення пухлини. Усього було проведено по 5 сеансів по 15 хв ІПГ через день. Підвищення температури під час сеансів лікування становило не більше 4 °С. Дослідження на тваринах проводили відповідно до Закону України N 3447-IV про захист тварин від жорстокого поводження та Європейської Директиви 2010/63/ЄС про захист тварин, які використовуються в наукових цілях.

Комп'ютерне планування ІПГ було проведено з використанням програмного забезпечення Comsol Multiphysics v. 5.6 (COMSOL AB, Stockholm). Слід зауважити, що розподіл електромагнітного поля в пухлині нерівномірний. У табл. 1 наведено середні значення питомого коефіцієнта поглинання електромагнітної енергії за результатами комп'ютерного моделювання для різних зон інтересу саркоми-45.

Таблиця 1

Середні значення питомого коефіцієнта поглинання електромагнітної енергії в моделі для різних зон інтересу

Параметр	Зона інтересу		
	Центр пухлини	Периферія пухлини	Капсула пухлини
Питомий коефіцієнт поглинання електромагнітної енергії, Вт/кг	3,6	3,3	2,3

Магнітно-резонансну томографічну (МРТ) візуалізацію проводили під час індукції постійного магнітного поля 1,5 Т та частоті 63,9 МГц (Intera, Philips, Нідерланди), використовуючи 8-канальну колінну котушку (Sense Knee Coil, Philips). Зони інтересу "центр пухлини", "периферія пухлини" та "капсула пухлини" сегментовано у програмному середовищі ImageJ 1.53a (National Institutes of Health, США). Для оцінювання ГТ МРТ-зображень пухлини використовували індекс просторової автокореляції Морана у продукті Autocorrelation v. 1.0 (НІР, Україна).

Статистичний аналіз достовірності отриманих даних проводили за допомогою U-критерію Манна–Уїтні для порівняння об'єму пухлин та критерію Краскела–Уолліса – для порівняння значень індексу Морана у пакеті SPSS Statistics 25 (IBM Corp.).

Результати

Зміни об'єму саркоми-45 під впливом ІПГ на 24-ту добу після перещеплення пухлини наведено в табл. 2. Таке істотне зменшення об'єму пухлини після курсу ІПГ найбільш імовірно пов'язане з дією електромагнітного опромінення на ранній стадії росту експериментальної пухлини, коли ще не сформована судинна мережа (Carmeliet, & Jain, 2000, p. 249–257).

Таблиця 2

Зміна об'єму саркоми-45 під впливом ІПГ
на 24 добу після перещеплення пухлини, $M \pm m$

Група	Об'єм, см ³
Контроль ($n = 6$)	$17,4 \pm 2,2$
ІПГ ($n = 6$)	$3,1 \pm 1,9^*$

* статистично достовірна різниця від контролю, $p < 0,05$.

Рис. 1 демонструє приклад сегментації T_1 -зважених МРТ зображень (коронарні зрізи) тварин із саркомою-45. Пухлини візуалізувались ізогіпоінтенсивними утвореннями, овоїдної форми з бугристими контурами, наявністю ділянок центрального некрозу у контрольній групі, у той час як в експериментальній групі вони мали більш рівні контури, виражені ділянки некрозу та більш виражену капсулу. Візуальний аналіз МРТ зрізів достатньо інформативно відображає типовий індивідуальний протипухлинний ефект впливу курсу ІПГ на 24 добу після перещеплення пухлини. Однак, звичайно, помітна різниця в розмірах та візуальних характеристиках саркоми-45 недостатня. Для більш повного розуміння особливостей зміни ГТ пухлин під впливом ІПГ було проведено розрахунки індексу Морана для зон інтересу на отриманих МРТ-зображеннях саркоми-45, результати яких наведено в табл. 3.

Проаналізувавши вищенаведені результати кількісного оцінювання ГТ, слід зазначити, що в контрольній групі тварин показники ГТ у різних зонах інтересу мали неоднакові значення. У відповідь на ІПГ розрахований текстурний параметр істотно знижувався в середньому на 21 % для всіх зон інтересу

порівняно з контролем. Найменші значення індексу Морана були в зоні інтересу капсули після ІПГ. За даними (Miallot et al., 2021, с. 1–23), найбільш імовірно зміна ГТ зон інтересу на T_1 -зважених МРТ-зображеннях саркоми-45 була пов'язана зі зменшенням варіації щільності тканин, їхнього мікрооточення та позитивними змінами кровотоку у пухлинах під впливом ІПГ.

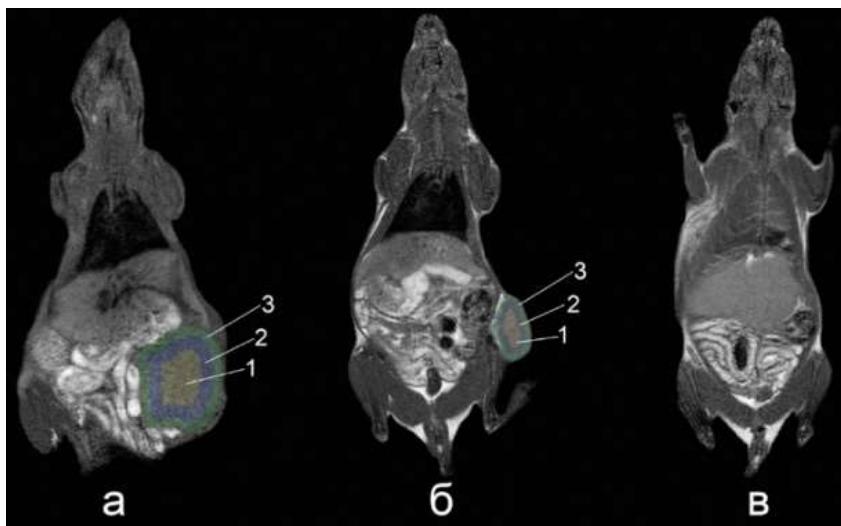


Рис. 1. T_1 -зважені МРТ-зображення (коронарний зріз): контрольна група із саркомою-45 без впливу (а); експериментальна група з саркомою-45 після впливу ІПГ (б); інтактні тварини без пухлини (в).
Зона інтересу пухлини: 1 – центр; 2 – периферія; 3 – капсула

Таблиця 3

Порівняння індексу Морана зон інтересу на T_1 -зважених МРТ-зображеннях пухлиноносіїв саркоми 45, $M \pm m$

Група	Зона інтересу		
	Центр пухлини, у.о.	Периферія пухлини, у.о.	Капсула пухлини, у.о.
Контроль	$0,75 \pm 0,003$	$0,67 \pm 0,003^*$	$0,56 \pm 0,005^{*\S}$
ІПГ	$0,51 \pm 0,008^a$	$0,56 \pm 0,006^a$	$0,48 \pm 0,006^{*\S a}$
М'язова тканина здорової кінцівки	$0,69 \pm 0,006^{ab}$		

* статистично достовірна різниця від зони інтересу "центр пухлини", $p < 0,05$;

§ статистично достовірна різниця від зони інтересу "периферія пухлини", $p < 0,05$;

^a статистично достовірна різниця від контролю, $p < 0,05$;

^b статистично достовірна різниця від ІПГ, $p < 0,05$.

Дискусія і висновки

Локальна індукційна помірна гіпертермія саркоми-45 ініціює підвищення гетерогенності пухлини на T_1 -зважених МРТ-зображеннях порівняно з візуалізованими контрольними пухлинами тварин без впливу. Отримані результати можуть мати практичне значення для характеристики пухлин під час діагностики та оцінюванні ефекту лікування хворих на саркоми.

Внесок авторів: Валерій Б. Орел – концептуалізація, методологія, формальний аналіз, програмне забезпечення, написання – оригінальна чернетка, написання – перегляд і редагування; Анатолій Дедков – методологія, концептуалізація; Валерій Е. Орел – концептуалізація, валідація, написання – оригінальна чернетка, написання – перегляд і редагування; Ольга Дасюкевич – методологія; Олександр Рихальський – методологія, програмне забезпечення, написання – перегляд і редагування.

Подяки, джерела фінансування. Автори висловлюють подяку К.С. Матвейчук за технічну підтримку. Роботу виконано за часткової фінансової підтримки МОЗ України НДР ВН.14.01.07.204-23.

Список використаних джерел

Barnes, F., & Greenebaum, B. (2018). Role of radical pairs and feedback in weak radio frequency field effects on biological systems. *Environmental Research*, 163, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.038>

Carmeliet P., & Jain R. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407, 249–257. <https://doi.org/10.1038/35025220>

Miallot, R., Galland, F., Millet, V., Blay, J., & Naquet, P. (2021). Metabolic landscapes in sarcomas. *Journal of Hematology & Oncology*, 14, 114. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01125-y>

Orel, V., Diedkov, A., Ostafiichuk, V., Lykhova, O., Kolesnyk, D., Orel, V., Dasyukevich, O., Rykhalskyi, O., Diedkov, S., & Prosvietova, A. (2024). Combination treatment with liposomal doxorubicin and inductive moderate hyperthermia for sarcoma Saos-2 cells. *Pharmaceuticals*, 17, 133. <https://doi.org/10.3390/ph17010133>

References

Barnes, F., & Greenebaum, B. (2018). Role of radical pairs and feedback in weak radio frequency field effects on biological systems. *Environmental Research*, 163, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.038>

Carmeliet P., & Jain R. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407, 249–257. <https://doi.org/10.1038/35025220>

Miallot, R., Galland, F., Millet, V., Blay, J., & Naquet, P. (2021). Metabolic landscapes in sarcomas. *Journal of Hematology & Oncology*, 14, 114. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01125-y>

Orel, V., Diedkov, A., Ostafiichuk, V., Lykhova, O., Kolesnyk, D., Orel, V., Dasyukevich, O., Rykhalskyi, O., Diedkov, S., & Prosvietova, A. (2024). Combination treatment with liposomal doxorubicin and inductive moderate hyperthermia for sarcoma Saos-2 cells. *Pharmaceuticals*, 17, 133. <https://doi.org/10.3390/ph17010133>

Отримано редакцією збірника / Received: 26.06.24

Прорецензовано / Revised: 12.07.24

Схвалено до друку / Accepted: 30.09.24

Valerii B. OREL^{1,2}, PhD Student
ORCID ID: 0000-0003-3653-0823
e-mail: orel.valeriy@gmail.com

Anatolii DIEDKOV¹, DSc (Med.), Prof., Principal Researcher
ORCID ID: 0000-0002-2187-0502
e-mail: an.dedkov@gmail.com

Valerii E. OREL^{1,2}, DSc (Biol.), Prof.
ORCID ID: 0000-0002-6319-4215
e-mail: valeriiorel@gmail.com

Olga DASYUKEVICH¹, PhD (Biol.), Leading Researcher
ORCID ID: 0000-0002-5042-3541
e-mail: olgadix1993@gmail.com

Oleksandr RYKHALSKIY¹, Senior Researcher
ORCID ID: 0000-0001-6519-7316
e-mail: a.rykhalskiy@gmail.com

¹National Cancer Institute of Ukraine, Kyiv, Ukraine,

²National Technical University of Ukraine, "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

EXAMINATION OF THE EFFECT OF INDUCTIVE MODERATE HYPERTHERMIA ON SARCOMA-45 HETEROGENEITY USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Introduction. *Induced moderate hyperthermia (IMH) of malignant tumors involves the use of radio frequencies for selective local action of thermal and non-thermal effects in the tumor area. The current work aims to evaluate the effect of local inductive moderate hyperthermia (IMH) on the heterogeneity of different regions of interest (ROIs) delineated on MRI scans of sarcoma-45 bearing animals using texture analysis.*

Methods. *The study of the experimental tumor process was conducted on non-inbred female rats (DNP "NIR", Kyiv) with sarcoma-45. Computer planning of IMH parameters for different tumor ROIs based on Comsol Multiphysics v. 5.6. (COMSOL AB, Stockholm) software revealed that the average value of the specific absorption rate was higher in the tumor core (3.6 W/kg) than in the periphery (3.3 W/kg) or capsule (2.3 W/kg).*

Results. *A significant tumor volume reduction was observed on day 24 following implantation in response to IMH delivered by a MagTherm (Radmir, Ukraine) apparatus.*

Conclusions. *Comparative analysis of ROI heterogeneity, determined by the Moran's autocorrelation index of T₁-weighted MRI scans, showed that IMH led to a 21 % decrease in the value of this texture parameter across all tumor ROIs, on average, as compared with the control group which received no treatment. The reported increase in heterogeneity of sarcoma-45 was most likely associated with a more pronounced formation of the fibrous capsule and tumor destruction in the core and periphery ROIs in response to IMH.*

Keywords: *induction moderate hyperthermia, sarcoma-45, MRI image, computer analysis, heterogeneity, Moran's index.*

Автори В.Б. Орел, А. Дедков, О. Дасюкевич та О. Рихальський заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Член редакційної колегії В.Е. Орел заявляє про відсутність конфлікту інтересів та невтручання в процес оцінювання цієї статті відповідно до міжнародних стандартів публікаційної етики. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors V.B. Orel, A. Diedkov, O. Dasyukevich and O. Rykhalskiy declare no conflicts of interest. The member of the Editorial board V.E. Orel declares no conflict of interest and has not interfered in the evaluation process of this article, in accordance with international publication ethics standards. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.