

Академик Н. М. ЭМАНУЭЛЬ, Л. И. МУРЗА, В. И. НАЙДИЧ,
Г. Н. БОГДАНОВ, Т. В. БУНТО

ПРОТОННАЯ МАГНИТНАЯ РЕЛАКСАЦИЯ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ И ПЕРЕВИВАЕМЫХ ГЕПАТОМ

В последние годы применение физических и физико-химических методов исследования стало основой для изучения биофизических свойств нормальных и опухолевых тканей (^{1, 2}). В ряде работ использован метод протонной магнитной релаксации, который позволяет получить данные о подвижности протонов молекул воды в тканях путем измерения времени спин-решеточной (T_1) и спин-спиновой (T_2) релаксации. Обнаружено различие величин T_1 для злокачественных опухолей и соответствующих нормальных тканей, причем для опухолей T_1 значительно (в ряде случаев в 2–3 раза) выше, чем в норме (^{3–5}). Отмечено также (⁴), что клетки быстрорастущих перевиваемых опухолей различной природы (аденокарцинома молочной железы, фибросаркома) характеризуются большим временем релаксации протонов по сравнению с медленно развивающимися спонтанными опухолями молочной железы мышей.

В настоящей работе для выяснения связи T_1 со степенью злокачественности и скоростью роста тканей методом протонной магнитной релаксации изучали ткани нормальной и регенерирующей печени мышей и перевиваемые гепатомы 22А, 46 и 61, т. е. гомологичные ткани, отличающиеся по пролиферативной активности и степени дифференцировки. Регенерирующая печень представляет собой модель популяции нормальных клеток, находящихся в состоянии активной пролиферации. Гепатомы обстоятельно изучены кинетически и характеризуются различной скоростью роста и степенью дифференцировки клеток (^{6, 7}).

Работа проведена на мышах линий СЗНА двухмесячного возраста. Образцы исследуемой ткани (100–200 мг) извлекали после декапитации животного и помещали в рабочую ампулу. Измерения проводили при температуре $30 \pm 1^\circ$ не позднее, чем через 2–3 часа после приготовления образцов, причем было показано, что за это время T_1 не меняется.

Времена протонной релаксации измеряли на импульсном спектрометре «Миниспект п-20» фирмы «Брукер» с рабочей частотой 20 Мгц. Применялась 90° – τ – 90° последовательность импульсов, что обеспечивало значительное сокращение времени измерений по сравнению с обычной 180° – τ – 90° последовательностью. Такой режим работы допустим при условии, что $T_1 \gg T_2$. Показано, что это условие для исследуемых образцов ткани животных соблюдается. После первого 90° импульса вектор суммарной намагниченности протонов M_0 направлен перпендикулярно постоянному магнитному полю и через время, сравнимое с T_2 , падает до нуля. Затем значение намагниченности возвращается к термодинамически равновесному M_0 согласно уравнению

$$1 - M_\tau / M_0 = e^{-\tau/T_1},$$

(M_τ — намагниченность в каждый момент времени τ). Величина M_τ измеряется после действия на систему 90° импульса, подаваемого через различные интервалы времени τ после первого импульса. Время спин-решеточной релаксации протонов T_1 определяется наклоном прямой в координатах $\lg(1 - M_\tau / M_0)$ — τ .

В результате измерений T_1 тканей различных органов интактных животных получены следующие значения: для легкого $0,599 \pm 0,034$ сек., для сердца $0,557 \pm 0,036$ сек., для мышцы $0,539 \pm 0,028$ сек., для селезенки $0,538 \pm 0,018$ сек., для мозга $0,527 \pm 0,022$ сек., для почки $0,360 \pm 0,025$ сек., для печени $0,269 \pm 0,023$ сек. Величины T_1 согласуются с имеющимися в литературе данными для тканей крыс и мышей, полученными на близких частотах (24 и 30 Мгц) (3, 4, 8).

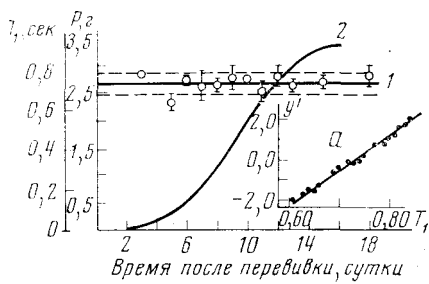


Рис. 1

Рис. 1. 1 — время спин-решеточной релаксации T_1 в ходе развития перевиваемой гепатомы 22А. Пунктиром проведены линии, соответствующие среднеквадратичной ошибке всей серии измерений. 2 — увеличение веса P гепатомы 22А. а — пробит-анализ нормальности распределения значений T_1

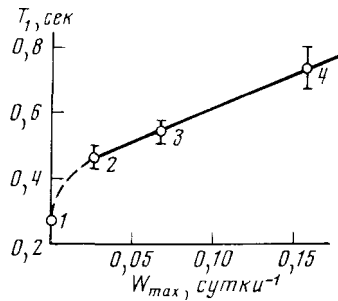


Рис. 2

Рис. 2. Зависимость времени спин-решеточной релаксации T_1 от максимальной скорости роста $W_{\max}$ гепатом 46 (2), 61 (3) и 22А (4). 1 — нормальная печень

Измерение времени спин-решеточной релаксации в процессе развития опухоли проведено на примере быстрорастущей гепатомы 22А. Из рис. 1, 1 видно, что для опухолевой ткани T_1 в ходе роста опухоли практически не меняется, несмотря на то что измерения проведены в период наиболее интенсивного роста опухоли. Об этом, в частности, свидетельствует нормальный характер распределения всей совокупности полученных значений T_1 , что подтверждают результаты пробит-анализа (рис. 1, а) и оценка по критерию χ^2 ($\chi^2 < \chi^2_{0,05}$).

Среднее значение времени релаксации составляет $T_1 = 0,731 \pm 0,056$ сек., что в 2,7 раза больше, чем для нормальной печени (табл. 1). Таким образом, независимо от возможных изменений биохимических и морфологических характеристик в клетках перевитой опухоли в процессе ее роста, значение времени спин-решеточной релаксации протонов молекул воды в этих клетках не меняется. По-видимому, величина T_1 является параметром, характеризующим свойства клеток опухоли данного типа.

Определение времени протонной релаксации для перевиваемых гепатом 46 и 61 проведено на опухолях примерно одинакового веса (около 1 г).

Таблица 1

Время протонной релаксации тканей печени и перевиваемых гепатом и их кинетические характеристики

Ткань	T_1 , сек.	Максимальная скорость роста $W_{\max}$, сутки ⁻¹	Ткань	T_1 , сек.	Максимальная скорость роста $W_{\max}$, сутки ⁻¹
Нормальная печень	0,269	—	Гепатома 61	0,544	0,077
Регенерирующая печень	0,341	0,164	Гепатома 22А	0,731	0,158
Гепатома 46	0,471	0,026			

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что чем выше скорость развития гепатомы, тем больше соответствующее значение T_1 . Скорость развития опухоли характеризуется значением относительной максимальной скорости в точке перегиба S-образной кинетической кривой, описывающей увеличение веса опухоли во времени. Обращает на себя внимание тот факт, что даже для минимально отклоненной гепатомы 46, клетки которой сохраняют сходство с клетками нормальной печени, значение T_1 значительно выше, чем для нормальной печени.

На рис. 2 представлена зависимость времени спин-решеточной релаксации от $W_{\max}$ для гепатом 46, 61 и 22А. Видно, что для ряда изученных гепатом зависимость может быть аппроксимирована прямой линией. Возникает вопрос, не является ли изменение T_1 в гомологичном ряду тканей общей характеристикой пролиферативной активности. Для решения этого вопроса было измерено время спин-решеточной релаксации клеток регенерирующей печени. Скорость роста регенерирующей печени близка к $W_{\max}$ для наиболее злокачественной гепатомы 22А (табл. 1), но клетки ее, очевидно, мало отличаются от клеток нормальной печени. Максимальное значение T_1 было получено через 48 час. после гепатэктомии и оказалось равным $0,348 \pm 0,021$ сек., т. е. меньшим, чем у минимально отклоненной, медленно растущей гепатомы 46. Очевидно, величина T_1 не связана однозначно с пролиферативной активностью тканей. Корреляция величины T_1 и скорости роста наблюдается лишь для ряда гепатом, где $W_{\max}$ можно считать параметром, связанным в определенной степени с дифференцировкой клеток: чем больше скорость развития гепатомы, тем менее дифференцированы ее клетки (^{7, 8}).

Полученные результаты позволяют сделать предположение, что величина T_1 является параметром, характеризующим степень дифференцировки клеток в ряду тканей печени.

Институт химической физики
Академии наук СССР
Москва

Поступило
9 VII 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ N. M. Emanuel, Ann. N. Y. Acad. Sci., v. 222, 1010 (1973). ² Н. М. Эмануэль, Изв. АН СССР, сер. биол., № 6 (1974). ³ R. Damadian, Science, v. 171, 1151 (1971).
- ⁴ W. R. Inch, J. A. McCredie, R. R. Knispel, J. Nat. Cancer Inst., v. 52, 353 (1974).
- ⁵ R. Damadian, K. Zaner et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., v. 71, 1471 (1974).
- ⁶ В. И. Гельштейн, Возникновение и прогрессия экспериментальных опухолей печени, докт. дисс., М., 1966. ⁷ Г. Н. Богданов, В. М. Шмонина, Н. М. Эмануэль, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 3, 87 (1973). ⁸ L. A. Sarian, D. P. Hollis et al., J. Nat. Cancer Inst., v. 52, 599 (1974). ⁹ Г. Н. Богданов, В. М. Шмонина, Вопр. онкол., т. 21, № 4, 28 (1975).