

©В. В. КЕРНИЧНИЙ, А. І. СУХОДОЛЯ, О. О. ПІДМУРНЯК, С. А. СУХОДОЛЯ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## Застосування фізичної радіомодифікації в неоад'ювантному лікуванні раку прямої кишки

**Мета роботи:** вивчення ефективності радіомодифікації локальним низькочастотним магнітним полем (РЛНМП) в неоад'ювантній променевої терапії раку прямої кишки.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено 52 пацієнти віком 41–80 років (62,8±8,6 року): 27 (51,9 %) чоловіків і 25 (48,1 %) жінок. Дизайн дослідження передбачав проведення дослідження проліферативної активності (Ki-67) в аденокарциномах прямої кишки, подальшу неоад'ювантну променевою терапію (НПТ) сумарною вогнищевою дозою (СВД) 20–25 Гр (4–5 сеансів по 5 Гр) із застосуванням фізичного радіомодифікатора (локального низькочастотного магнітного поля), після завершення якої повторно досліджували проліферативну активність (Ki-67) в аденокарциномах та проводили оперативне лікування відповідно.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Експресія Ki-67 в аденокарциномах прямої кишки до НПТ та радіомодифікації локальним низькочастотним магнітним полем становила (25,3±9,07) %, після НПТ та радіомодифікації – (15,5±5,9) % ( $p < 0,05$ ). Таким чином, експресія Ki-67 в аденокарциномах прямої кишки знизилась на 9,8 %. У пацієнтів із ступенем диференціації аденокарциноми прямої кишки G2 ( $n=43$ ) індекс Ki-67 до НПТ і РЛНМП становив (24,8±9,4) %, а в пацієнтів із ступенем диференціації G3 ( $n=9$ ) до НПТ і РЛНМП становив (27,6±9,4) % ( $p > 0,05$ ). Після проведення НПТ і РЛНМП у пацієнтів з G2 ( $n=48$ ) індекс Ki-67 становив (15,0±5,5) %, а в пацієнтів з G3 ( $n=4$ ) Ki-67 становив (22,2±8,4) % ( $p = 0,01$ ). Спостерігали суттєву різницю в зниженні відсотка проліферативної активності в підгрупах пацієнтів із помірно диференційованими (G2) та низькодиференційованими аденокарциномами (G3) після завершення НПТ і РЛНМП.

Індекс Ki-67 ( $n=43$ ) G2 після НПТ і РЛНМП знизився на 9,3 %, а індекс Ki-67 ( $n=4$ ) G3 після НПТ і РЛНМП знизився на 5,4 %. Однак варто зауважити, що у 5 пацієнтів на фоні НПТ і РЛНМП ступінь диференціації з G3 змінився на G2.

Між рівнем експресії Ki-67 до початку лікування та експресією Ki-67 на фоні НПТ і РЛНМП спостерігали помірний кореляційний зв'язок індексу проліферації ( $r=0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

В аденокарциномах прямої кишки пацієнтів похилого і старечого віку ( $n=33$ ) і пацієнтів середнього віку ( $n=19$ ) індекс проліферативної активності був практично однаковий (24,9±8,0) % і (26,0±10,8) % відповідно. Середнє значення Ki-67 в аденокарциномах прямої кишки після завершення НПТ і РЛНМП у вікових підгрупах становило (16,0±5,8) % ( $n=33$ ) і (14,3±6,1) % ( $n=19$ ) відповідно. Індекс проліферації аденокарцином у пацієнтів середнього віку знизився на 11,7 %, а у пацієнтів похилого і старечого віку – на 8,9 % ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** рак прямої кишки; променева терапія; низькочастотне магнітне поле; Ki-67.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Променева терапія раку прямої кишки є ефективним, науково обґрунтованим методом протипухлинної дії, яка інтегрує досягнення експериментальної і клінічної онкології, радіобіології, фізики та можливості гамма-терапевтичного обладнання. В той же час, можливості променевої терапії раку прямої кишки обмежені низькою толерантністю навколишніх органів і тканин до опромінення, а також ризиком індукції негативних реакцій з боку організму в цілому. Ця обставина є основою для пошуку способів і засобів, які б сприяли підвищенню радіочутливості пухлини прямої кишки.

Для оцінки лікувального патоморфозу і об'єктивного аналізу відповіді на лікування в онкології на сьогодні існує ряд методів, серед яких морфологічні (гістологічний тип пухлини, ступінь диференціації, судинна інвазія та ін.), імуногістохімічні (тимідин синтетаза (TS), тимідин фосфорилаза, дигідропіримідин дегідрогеназа (DYPD), ERCC-1, топоізомераза II-альфа, Ki-67). Детально розглянемо маркери проліферативної активності Ki-67.

Проліферація пухлинних клітин – це невід'ємна частина злюккісних пухлин і часто пов'язана з її агресивністю. Білок Ki-67 експресується з G1 по M фазу клітинного циклу, з його допомогою можна оцінювати проліферуючий пул клітин, на який впливає канцероцидний/канцеростатичний фактор [1]. Ki-67 – ядерний білок, пов'язаний з проліферацією клітин, кодується MKI67 геном, локалізується на 10 хромосомі (10q25-qter). Ki-67 вперше в 1983 році на клітинній лінії, отриманій із лімфоми Ходжкіна, був описаний Gerdes та співавт. Оскільки Ki-67 виявляється лише в клітинах, які діляться, став широко застосовуватись як маркер проліферації [2]. За результатами ряду досліджень [1, 3] встановлено, що Ki-67 життєво необхідний в мітозі клітини, а при його нейтралізації мітоз клітини зупиняється.

**Мета роботи:** вивчити ефективність радіомодифікації локальним низькочастотним магнітним полем у неоад'ювантній променевої терапії раку прямої кишки залежно від ступеня диференціації аденокарциноми прямої кишки та віку пацієнтів.

**Матеріали та методи.** В основу контрольованого проспективного одноцентрового дослідження покладено вивчення ефективності підсилення протипухлинного ефекту променевої терапії раку прямої кишки фізичним радіомодифікатором у хворих на рак середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки II–III стадій (T1-4 N0-2 M0), які перебували на стаціонарному лікуванні клінічних баз кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Дослідженням передбачено:

1. Інформована добровільна згода на проведення діагностики, лікування, операції та знеболення у хворого на рак середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки.

2. Морфологічна верифікація аденокарциноми прямої кишки.

3. Стадія онкологічного захворювання (T1-4 N0-2 M0).

4. Загальний стан пацієнта за ECOG 0–2.

5. Супутні захворювання в стадії компенсації.

Дослідженням не передбачено:

1. Загальний стан пацієнта за ECOG 3 – 4.

2. Синхронний та метахронний рак.

3. Супутні захворювання в стадії субкомпенсації та декомпенсації.

У дослідження було включено 52 пацієнти віком 41–80 років ( $62,8 \pm 8,6$  року): 27 (51,9 %) чоловіків і 25 (48,1 %) жінок. Дана група пацієнтів за віковими і статевими ознаками мало відрізнялась від середніх показників у популяції хворих на РПК в Хмельницькій області.

Дизайн дослідження передбачав проведення дослідження проліферативної активності (Ki-67) в аденокарциномах прямої кишки, подальшу неоадьювантну променева терапію (НПТ) сумарною вогнищевою дозою (СВД) 20–25 Гр (4–5 сеансів по 5 Гр) із застосуванням фізичного радіомодифікатора (локального низькочастотного магнітного поля), після завершення якої повторно досліджували проліферативну активність (Ki-67) в аденокарциномах та проводили оперативне лікування відповідно.

Діагноз встановлювали на основі загальноклінічних даних (з оцінкою загального стану пацієнта за ECOG), інструментальних методів (УЗД органів черевної порожнини, малого таза та заочеревинного простору; ректороманоскопія/колоноскопія з біопсією пухлини; спіральна комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнини та порожнини малого таза з внутрішньовенним контрастуванням) та морфологічного дослідження біопсійного матеріалу.

Імуногістохімічне дослідження проводили за стандартною методикою. Демаскування антигенів проводили шляхом інкубації зрізів у водяній бані “ВБ-4” при температурі 97–98 °С у розчині 0,01 цитратного буфера (рН=6,0). Ендогенну пероксидазу блокували протягом 10 хв у 3 % розчині перекису водню. Інкубація з первинними антитілами до Ki-67 (клон MIB-1 “Dako”) у розведенні 1:400 тривалістю 20 хв при кімнатній температурі. Реакція антиген-антитіло була візуалізована з використанням системи детекції “UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen” (“Thermo scientific”, США), яка включала блокування ендогенної активності пероксидази перекисом водню, блокування неспецифічного фонового забарвлення з використанням “Ultra V block”, посилення реакції “Primary Antibody Amplifier Quanto” та кінцеву візуалізацію діамінобензидином з дозбарвленням ядер гематоксиліном Маєра. Позитивним результатом імуногістохімічної реакції вважали наявність специфічного забарвлення ядер пухлинних клітин. Індекс Ki-67 визначали за допомогою підрахунку відсотка позитивної реакції у 1000 ракових клітин. Рівень експресії білка Ki-67 оцінювали напівкількісним методом у відсотках.

Дистанційну неоадьювантну променево терапію (НПТ) проводили за методикою великого фракціонування у разовій вогнищевій дозі (РВД) 5 Гр СВД 20–25 Гр на гамма-терапевтичних установках АГАТ Р/Р1 з джерелами випромінювання  $Co^{60}$ . Хірургічне втручання проводили через 24–48 год.

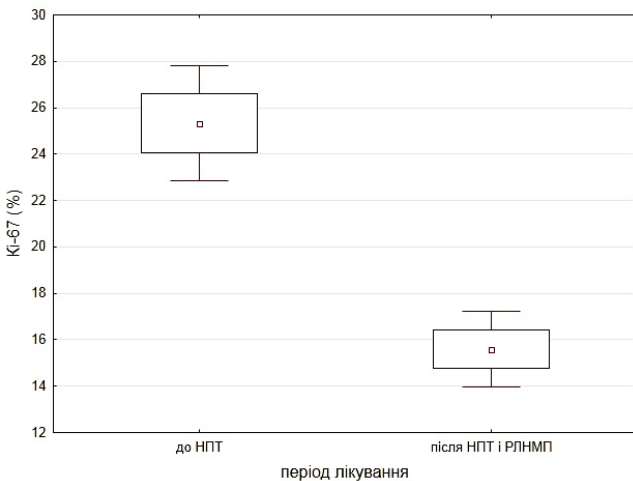
Локальне низькочастотне магнітне поле створювали за допомогою портативного апарата МАГ 30–4, який розташовували в крижово-куприковій ділянці. Максимальна локальна магнітна індукція в ділянці розташованого апарата становила ( $30 \pm 9$ ) мТл тривалістю 18–20 хв. Радіомодифікатор застосовували безпосередньо перед кожним сеансом гамма-терапії.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою статистичної прикладної програми STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Для аналізу статистично значущих відмінностей у випадку нормального розподілу використовували параметричний критерій Ст'юдента. Для отримання коефіцієнта кореляції використовували метод Пірсона. Результати наведені у вигляді середнього значення показників і стандартного відхилення ( $M \pm \sigma$ , де  $M$  – середнє арифметичне,  $\sigma$  – середнє відхилення). Відмінність вважали вагомою при  $p \leq 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** При первинній біопсії у 82,6 % ( $n=43$ ) па-

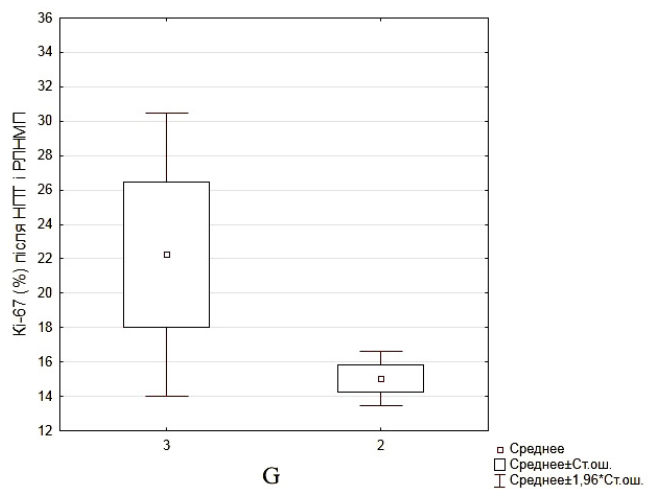
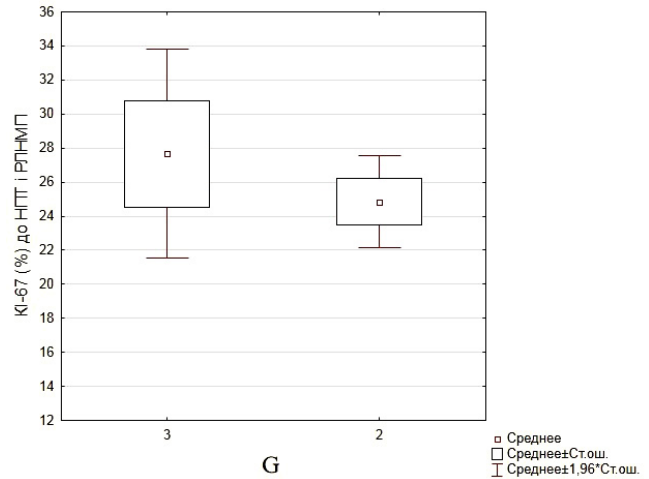
цієнтів діагностовано помірно диференційовану G2 аденокарциному прямої кишки, у 17,4 % (n=9) – низькодиференційовану G3 аденокарциному. Диференціація аденокарцином після завершення дистанційної НПТ та РЛНМП суттєво не змінилась і становила G2 у 92,3 % (n=48) та G3 у 7,7 % (n=4) (p=0,001) пацієнтів. Однак у 9,7 % (n=5) пацієнтів спостерігали морфологічний регрес, при якому морфологічні зміни вказували на підвищення диференціації аденокарцином прямої кишки на тлі дистанційної НПТ та радіомодифікації.

Експресія Ki-67 в аденокарциномах прямої кишки до НПТ та радіомодифікації локальним низькочастотним магнітним полем становила (25,3±9,07) %, після НПТ та радіомодифікації становила (15,5±5,9) % (p<0,05). Таким чином, експресія Ki-67 в аденокарциномах прямої кишки знизилась на 9,8 % (рис. 1).



**Рис. 1.** Показники Ki-67 (%) аденокарцином прямої кишки на етапі до неоад'ювантної променевої терапії та після неоад'ювантної променевої терапії і радіомодифікації локальним низькочастотним магнітним полем.

У пацієнтів зі ступенем диференціації аденокарциноми прямої кишки G2 (n=43) індекс Ki-67 до НПТ і РЛНМП становив (24,8±9,4) %, а в пацієнтів із ступенем диференціації G3 (n=9) до НПТ і РЛНМП – (27,6±9,4) % (p>0,05). Після проведення НПТ і РЛНМП у пацієнтів з G2 (n=48) індекс Ki-67 становив (15,0±5,5) %, а в пацієнтів з G3 (n=4) Ki-67 – (22,2±8,4) % (p=0,01). Виявлено суттєву різницю в зниженні відсотка проліферативної активності в підгрупах пацієнтів із помірно-диференційованими (G2) та низькодиференційованими аденокарциномами (G3) після завершення НПТ і РЛНМП (рис. 2).

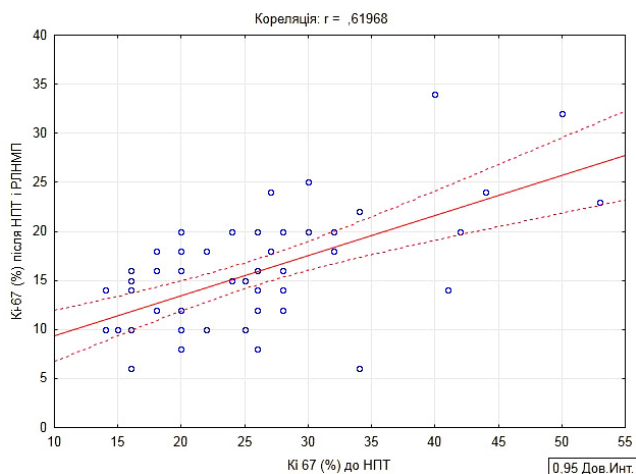


**Рис. 2.** Показники Ki-67 (%) аденокарцином прямої кишки залежно від ступеня диференціації (G) на етапі до неоад'ювантної променевої терапії та після неоад'ювантної променевої терапії і радіомодифікації локальним низькочастотним магнітним полем.

Індекс Ki-67 (n=43) G2 після НПТ і РЛНМП знизився на 9,3 %, а індекс Ki-67 (n=4) G3 після НПТ і РЛНМП знизився на 5,4 %. Однак варто зауважити, що у 5 пацієнтів на фоні НПТ і РЛНМП ступінь диференціації з G3 змінився на G2.

Між рівнем експресії Ki-67 до початку лікування та експресією Ki-67 на фоні НПТ і РЛНМП спостерігали помірний кореляційний зв'язок індексу проліферації (r=0,6; p<0,05) (рис. 3).

В аденокарциномах прямої кишки пацієнтів похилого і старечого віку (n=33) і пацієнтів середнього віку (n=19) індекс проліферативної активності був практично однаковим (24,9±8,0) % і (26,0±10,8) % відповідно. Середнє значення Ki-67 в аденокарциномах прямої кишки після завершення НПТ і РЛНМП у вікових підгрупах становило (16,0±5,8) % (n=33) і (14,3±6,1) % (n=19) відповідно.



**Рис. 3.** Кореляційний зв'язок між неоад'ювантною променевою терапією з радіомодифікацією локальним низькочастотним магнітним полем та експресією Ki-67 ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ).

Індекс проліферації аденокарцином у пацієнтів середнього віку знизився на 11,7 %, а у пацієнтів похилого і старечого віку – на 8,9 % ( $p<0,05$ ) (рис. 4).

Статистично достовірного зв'язку ( $p=0,1$ ) між рівнем Ki-67 і стадією аденокарциноми прямої кишки не встановлено.

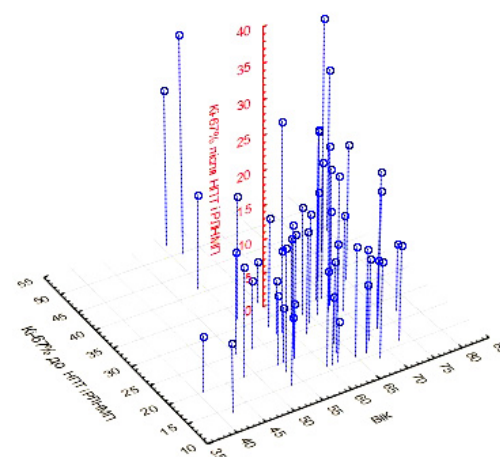
**Висновки.** 1. Експресія Ki-67 в аденокарциномах прямої кишки після неоад'ювантної променевої терапії та радіомодифікації локальним низькочастотним магнітним полем достовірно знизилась на 9,8 %: у пацієнтів з G2 – на 9,3 %, а у пацієнтів з G3 – на 5,4 %; у пацієнтів середнього віку – на 11,7 %, а у пацієнтів похилого і старечого віку – на 8,9 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression / M. Starborg, K. Gell, E. Brundell, C. Höög // *Journal of Cell Science*. – 1996. – Vol. 109. – P. 143–153.  
 2. Gardes J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in

REFERENCES

1. Starborg, M., Gell, K., Brundell, E., & Höög, C. (1996). The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *Journal of Cell Science*, 109, 143-153.



**Рис. 4.** Ki-67 (%) аденокарцином прямої кишки залежно від вікових груп (середній вік <60 років, похилый і старечий вік >60 років) до етапу неоад'ювантної променевої терапії (НРТ) та після неоад'ювантної променевої терапії з радіомодифікацією локальним низькочастотним магнітним полем.

2. Між рівнем експресії Ki-67 до початку лікування та експресією Ki-67 на тлі НРТ і РЛНМП встановлено помірний кореляційний зв'язок індексу проліферації. Статистично достовірного зв'язку між рівнем Ki-67 і стадією аденокарциноми прямої кишки не виявлено.

**Перспективи подальших досліджень.** За даними дослідження локальне низькочастотне магнітне поле на фоні променевої терапії є ефективним чинником, який сприяє морфологічній та імуногістохімічній регресії аденокарциноми прямої кишки. Проведене дослідження у подальшому може бути основою для впровадження радіомодифікаторів та полірадіомодифікаторів у клінічні протоколи неоад'ювантного лікування раку прямої кишки.

human malignancies / J. Gardes // *Seminars in Cancer Biology*. – 1990. – Vol. 1. – P. 99–106.  
 3. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins / C. Schlüter, M. Duchrow, C. Wohlenberg [et al.] // *The Journal of Cell Biology*. – 1993. – Vol. 3. – P. 513–522.

2. Gardes, J. (1990). Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Seminars in Cancer Biology*, 1, 99-106.  
 3. Schlüter, C., Duchrow, M., Wohlenberg, C., Becker, M.H., Key, G., Flad, H.D., & Gerdes, J. (1993). The cell proliferation-

### З ДОСВІДУ РОБОТИ

associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *The Journal of Cell Biology*, 3, 513-522. .

Отримано 02.10.2019

Електронна адреса для листування: kernychniy.vv@gmail.com

V. V. KERNYCHNYI, A. I. SUKHODOLIA, O. O. PIDMURNIAK, S. A. SUKHODOLIA

M. Pyrohov Vinnytsia Memorial Medical University

#### APPLICATION OF PHYSICAL RADIOMODIFICATION IN NEOADJUVANT THERAPY OF RECTAL CANCER

**The aim of the work:** investigation of effective radiomodification by the local low-frequency magnetic field in the neoadjuvant therapy for rectum cancer.

**Materials and Methods.** An investigation included 52 patients aged 41–80 years old ( $62.8 \pm 8.6$ ): 27 (51.9 %) men and 25 (48.1%) women. The design of study is to conduct the searching of proliferate activity (Ki-67) in adenocarcinoma of the rectum and further neoadjuvant radiation therapy (NRT), total focal dose (TFD) 20–25 g (4–5 sessions to 5 g) using physical radio-modificator (local low-frequency magnetic field). Later it was second study of proliferation activity (Ki-67) in adenocarcinomas and also surgery.

**Results and Discussion.** The expression of Ki-67 in the adenocarcinomas of the rectum to NRT and radiomodification by the local low-frequency magnetic field (RLLMF) was ( $15.5 \pm 5.9$ ) % ( $p < 0.05$ ). Thus expression of Ki-67 in adenocarcinomas of the rectum decreased by 9.8 %. An index Ki-67 to NRT and RLLMF of the patients that have the degree differentiation of adenocarcinomas of the rectum G2 ( $n=43$ ) was ( $24.8 \pm 9.4$ ) %. The index of the patients that have the degree differentiation G3 ( $n=9$ ) to NRT and RLLMF was ( $27.6 \pm 9.4$ ) % ( $p > 0.05$ ). After NRT and RLLMF the patients of G2 ( $n=48$ ) have Ki-67 of ( $15.0 \pm 5.5$ ) %. But the patients of G3 ( $n=4$ ) have Ki-67 of ( $22.2 \pm 8.4$ ) % ( $p = 0.01$ ). There was a significant difference in reducing the percentage of proliferation activity in subgroups of patients with moderately differentiated (G2) and low-differentiated adenocarcinoma (G3) after NRT and RLLMF.

Ki-67 index ( $n=43$ ) G2 after NRT and RLLMF decreased by 9.3 % but index Ki-67 ( $n=4$ ) G3 after NRT and RLLMF decreased by 5.4 %. However it should be noted that degree differentiation in 5 patients from G3 has changed to G2.

It was noted the moderate correlation of proliferation index from the expression level of Ki-67 till the treatment beginning and the expression of Ki-67 against a background of NRT and RLLMF ( $r=0.6$ ;  $p < 0.05$ ).

Index of proliferation activity in the adenocarcinomas of the rectum of the old age and elderly patients ( $n=19$ ) was almost equal ( $24.9 \pm 8.0$ ) % and ( $26.0 \pm 10.8$ ) %. After the end of NRT and RLLMF the average value of Ki-67 in the adenocarcinomas of the rectum of age subgroups was ( $16.0 \pm 5.8$ ) % ( $n=33$ ) and ( $14.3 \pm 6.1$ ) % ( $n=19$ ). Proliferation index of adenocarcinomas of the middle-aged patients decreased by 11.7 % but it was by 8.9 % ( $p < 0.05$ ) of the old age and elderly patients.

**Key words:** rectal cancer; radiation therapy; low-frequency magnetic field; Ki-67.

В. В. КЕРНИЧНЫЙ, А. И. СУХОДОЛЯ, А. А. ПИДМУРНЯК, С. А. СУХОДОЛЯ

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

#### ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАДИОМОДИФИКАЦИИ В НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**Цель работы:** изучение эффективности радиомодификации локальным низкочастотным магнитным полем (РЛНМП) в неoadъювантной лучевой терапии рака прямой кишки в зависимости от степени дифференциации аденокарциномы прямой кишки и возраста пациентов.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 52 пациента в возрасте 41–80 лет ( $62,8 \pm 8,6$  лет): 27 (51,9 %) мужчин и 25 (48,1 %) женщин.

Дизайн исследования предусматривал проведение исследования пролиферативной активности (Ki-67) в аденокарциномах прямой кишки, дальнейшую неoadъювантную лучевую терапию (НЛТ) суммарной очаговой дозой (СВД) 20–25 Гр (4–5 сеансов по 5 Гр) с применением физического радиомодификатора (локальное низкочастотное магнитное поле), после завершения которой повторно исследовали пролиферативную активность (Ki-67) в аденокарциномах и проводили оперативное лечение соответственно.

**Результаты исследований и их обсуждения.** Экспрессия Ki-67 в аденокарциномах прямой кишки до НЛТ и радиомодификации локальным низкочастотным магнитным полем составляла ( $25,3 \pm 9,07$ ) %, после НЛТ и радиомодификации составила ( $15,5 \pm 5,9$ ) % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, экспрессия Ki-67 в аденокарциномах прямой кишки снизилась на 9,8 %. У пациентов со степенью дифференциации аденокарциномы прямой кишки G2 ( $n=43$ ) индекс Ki-67 до НЛТ и РЛНМП (радиомодификации локальным низкочастотным магнитным полем) составил ( $24,8 \pm 9,4$ ) %, а у пациентов со степенью дифференциации G3 ( $n=9$ ) до НЛТ и РЛНМП составил ( $27,6 \pm 9,4$ ) % ( $p > 0,05$ ). После проведения НЛТ и РЛНМП у пациентов с G2 ( $n=48$ ) индекс Ki-67 составил ( $15,0 \pm 5,5$ ) %, а у пациентов с G3 ( $n=4$ ) Ki-67 составил ( $22,2 \pm 8,4$ ) % ( $p = 0,01$ ). Отмечено существенное различие в снижении процента пролиферативной активности в подгруппах пациентов с умеренно-дифференцированной (G2) и низкодифференцированной аденокарциномой (G3) после завершения НЛТ и РЛНМП.

### З ДОСВІДУ РОБОТИ

Индекс Ки-67 (n=43) G2 после НЛТ и РЛНМП снизился на 9,3 %, а индекс Ки-67 (n=4) G3 после НЛТ и РЛНМП снизился на 5,4 %. Однако стоит заметить, что у 5 пациентов на фоне НЛТ и РЛНМП степень дифференциации G3 изменилась на G2. Между уровнем экспрессии Ки-67 до начала лечения и экспрессией Ки-67 на фоне НЛТ и РЛНМП отмечена умеренная корреляционная связь индекса пролиферации ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ).

В аденокарциномах прямой кишки пациентов пожилого и старческого возраста (n=33) и пациентов среднего возраста (n=19) индекс пролиферативной активности был практически одинаковым ( $24,9\pm 8,0$  %) и ( $26,0\pm 10,8$  %) соответственно. Среднее значение Ки-67 в аденокарциномах прямой кишки после завершения НЛТ и РЛНМП в возрастных подгруппах составило ( $16,0\pm 5,8$  %) (n=33) и ( $14,3\pm 6,1$  %) (n=19) соответственно. Индекс пролиферации аденокарцином у пациентов среднего возраста снизился на 11,7 %, а у пациентов пожилого и старческого возраста на 8,9 % ( $p<0,05$ ).

**Ключевые слова:** рак прямой кишки; лучевая терапия; низкочастотное магнитное поле; Ки-67.